

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 78

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
CORPS D'AUER
DANS LES HÉMOPATHIES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 décembre 1935

PAR

Jean-Louis RATIER

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme), le 18 novembre 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	Président.
		JEANNENEY, professeur.....	Juges.
		DE GRAILLY, agrégé.....	
		DESPONS, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1935

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 78

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
CORPS D'AUER
DANS LES HÉMOPATHIES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 décembre 1935

FAR

Jean-Louis RATIER

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à CLERMONT-FERRAND (Puy-de-Dôme), le 18 novembre 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	Président.
		JEANNENEY, professeur.....	{ Juges.
		DE GRAILLY, agrégé.....	
		DESPONS, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale..... MAURIAC.	Zoologie et parasitologie..... MANDOUL.
id..... DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale..... AUBERTIN.
Clinique chirurgicale..... BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique..... TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique..... GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..... ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales..... CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants..... CRUCHET.
Clinique d'accouchements..... ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale..... DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique..... SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique..... C. SIGALAS.
Anatomie..... VILLEMIN.	Médec. co oniale et clin. des mal. exotiques..... BONNIN.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques..... PETGES.
Hygiène..... LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires..... DUVERGEY.
Médecine légale et dentologie..... LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales..... ABADIE.
Electroradiologie et lin. d'électricité médic..... RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... PORTMANN.
Chimie..... CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Botanique et matière médicale..... GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... GREYX.
Pharmacie..... DUPOUY.	Clinique dentaire..... N.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie..... DUBECQ.	Chirurgie générale..... CHARRIER.
id..... DUFOUR.	id..... LOUBAT.
Physiologie..... FABRE.	Ob.étrique..... RIVIÈRE.
Médecine générale..... DAMADE.	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX.
id..... PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie..... DESPONS.
id..... DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie..... JOULIA.
id..... DE GRAILLY.	Physique médicale..... WANGERMEZ.
id..... FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie..... VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	MM.
Physiologie..... FABRE.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Médecine opératoire..... PAPIN.	Physique médicale et pharmaceutique..... WANGERMEZ.
Accouchements..... RIVIÈRE.	Botanique..... GIRARD.
Pathologie médicale..... DELMAS-MARSALET.	Médecine légale..... DERVILLÉE.
Puériculture..... FAUGÈRE.	Bactériologie..... MOUREAU.
Pharmacie chimique..... VITTE.	

Ophtalmologie..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MA MERE

Dont la mort m'a laissé inconsolable.

A MON PERE

Qui nous donne tous les jours l'exemple d'une vie de travail et d'honnêteté.

A MADemoisELLE BONNET

Qui sera bientôt pour moi une seconde mère.

A MES FRERES

A MON PARRAIN

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL CAZAMIAN

*Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
ET DE L'ÉCOLE ANNEXE DE BREST

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY

*Médecin des Hôpitaux,
Chef des travaux d'Anatomie pathologique.*

Pour la constante bienveillance qu'il a
toujours eue à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. PIECHAUD

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.*

A MES JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du Service de contagieux à l'Hôpital d'isolement,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui pendant quatre ans nous a assuré de sa constante bienveillance et qui nous a permis de profiter à tout instant de son grand savoir en même temps qu'il nous donnait le magnifique exemple d'une vie de labeur toute entière consacrée à la recherche scientifique.

Pour le très grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en voulant bien accepter la présidence de cette thèse, qu'il nous a inspirée et pour laquelle il nous a guidé pas à pas, nous le prions de recevoir ici l'hommage de notre gratitude et de notre respect.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
CORPS D'AUER
DANS LES HÉMOPATHIES

INTRODUCTION

Le nombre toujours plus grand d'observations relatant la présence de formations, en bâtonnets ou en grains, dits « corps d'Auer », dans certains éléments blancs du sang de leucémies à marche rapide ou d'hémopathies voisines, nous a incité à rassembler les relations éparses au hasard de la littérature mondiale en vue de faire le point sur cette question d'hémopathologie, encore si obscure et si controversée.

Nous avons pu ainsi réunir une vingtaine de cas, auxquels nous joignons deux observations inédites dues à l'obligeance de M. le Professeur Sabrazès, qui nous a d'ailleurs inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans sa rédaction.

L'exposé chronologique de ces relations et la présentation détaillée de ces deux nouvelles observations, tant au point de vue hématologique qu'au point de vue clinique, constitueront la partie principale de ce travail.

Une étude attentive des textes originaux nous a permis, dans une deuxième partie, de comparer succinctement les caractères morphologiques attribués par les différents auteurs à ces formations, les méthodes employées par eux pour les détecter, les diverses interprétations qu'ils en ont donné, tandis que l'examen des particularités cliniques relatives à chacun de ces cas nous permettra de tracer une brève esquisse séméiologique.

Cependant, la rareté des cas rapportés, les circonstances variées dans lesquelles ils ont été observés, la divergence entre les interprétations par lesquelles on a tenté d'expliquer leur nature, ne nous autorisent pas à apporter une solution définitive à ce problème si délicat qui reste à résoudre.

PREMIERE PARTIE

EXPOSÉ CRITIQUE DES TRAVAUX RELATIFS
AUX CORPS D'AUER

AUER

En 1906, Auer observait pour la première fois, dans le sang d'un soldat américain atteint de leucémie aiguë à « gros lymphocytes » ⁽¹⁾, trois sortes de figures particulières : a) de longs bâtonnets de 1 à 6 μ de long; b) des corpuscules dont la taille variait entre 0,25 et 1,5 μ ; c) enfin, des structures polymorphes de ces corps d'allures diverses (en croissants, en faucilles piriformes).

Ces figures existaient sur les préparations de sang frais et dans les préparations colorées avec les colorants à base d'azur, et avec le triacide d'Ehrlich.

Dans le sang frais, elles affectaient, dit l'auteur, de « grands lymphocytes » ⁽¹⁾, animés de mouvements amiboïdes, dont le noyau présentait « un certain nombre de surfaces claires douées de mouvements pulsatiles et contractiles », et dont le protoplasma, différencié en ectoplasme et endoplasme, laissait voir « un nombre modéré de granules indéfinis, si bien que ces cellules présentaient un aspect semblable à celui des myélocytes ». Cet examen à frais montra une particularité bizarre, qui devait être observée à nouveau par la suite (Lambin) : dans une masse protoplasmique, qualifiée de cytode par l'auteur, celui-ci releva l'existence de « deux figures annulaires qui changeaient de forme

(1) On dirait actuellement de grandes cellules lymphoïdes, ce qui permet de conclure ni à leur nature lymphoïde ni à leur nature myélogène.

lentement, mais qui disparaissaient par la suite pendant qu'était expulsée une masse granuleuse ».

Corps en bâtonnets et en grains, dont quelques-uns apparaissaient en noir à « une certaine distance frontale, se déplaçaient lentement dans le cytoplasme, sous l'influence des courants cytoplasmiques. A l'état isolé, le plus souvent, cependant, on pouvait les voir sous l'aspect de deux grains associés se déplaçant comme un tout ».

Pas de bâtonnets et de grains dans le sang, ni dans les petits lymphocytes, les polynucléaires et les globules rouges.

Les préparations colorées furent faites suivant les techniques alors en cours, fixation par la chaleur, l'alcool-éther, le formol, le sublimé, l'acide osmique et l'alcool méthylique; coloration par le triacide d'Ehrlich, l'hématoxyline-éosine d'Ehrlich, le bleu de méthylène et éosine (coloration successive), le bleu de méthylène de Loeffler, le Soudan-III, le Lugol, le Romanowski et ses dérivés, Wright, Leishman.

Tous ces colorants furent inaptes à révéler ces grains et ces bâtonnets, sauf le triacide d'Ehrlich, le Romanowski et ses dérivés, Wright et Leishmann. Le triacide d'Ehrlich, après fixation à chaud ou au sublimé, « montrait encore des bâtonnets nettement colorés, les gros granules n'étant pas bien définis et colorés en rouge brunâtre ». Mais les meilleurs résultats furent donnés par le Leishman; par ce colorant, on distinguait :

a) Des cellules lymphocytes de taille variant entre $18 \times 14 \mu$, $10 \times 10 \mu$, à noyau bleu pâle, se détachant par un halo clair sur la teinte noirâtre du cytoplasme (Leishman), ou bleu pâle (Wright). Ce noyau globuleux, ovale, excentré, avait un réticulum délicat bleu rougeâtre, sans chromatine bien formée et agminée, dans les mailles duquel se trouvaient 1 à 3 nucléoles bleu pâles (pour l'auteur, ces nucléoles correspondaient aux vacuoles pulsatiles).

b) Des *bâtonnets* colorés en rouge vif par le bleu des colorants à base d'azur, le Leishman et le Wright, en rose pâle par le triacide (fixation à chaud), de 1 à 6μ de long, et 0,2

d'épaisseur. Très polymorphes, droits, incurvés, fusiformes, fourchus, associés parfois en U ou en V, parallèlement deux à deux, ils étaient situés dans le protoplasme, et, la plupart du temps, du même côté par rapport au noyau, lorsque par exception on en observait deux. De contours nets, ils se détachaient sur des espaces clairs à limites imprécises, ayant l'aspect de vacuoles (4).

Deux fois, l'auteur observa des bâtonnets « en connexion avec des masses rondes et ovalaires, teintées en brun rouge (Leishman), dont un pôle était coloré plus intensément; les bâtonnets traversaient cette masse dans sa totalité dans l'un des cas, en partie seulement dans l'autre cas ». Des masses similaires furent notées, avec « un pôle coloré plus intensément, séparé du reste de la totalité de ce corps par un fin espace linéaire clair; la partie la plus importante de la masse en question était claire et incolore »; ces masses se coloraient en vert brillant par le triacide.

Ces bâtonnets affectaient les grands lymphocytes dans la proportion de 6 à 10 p. 100.

c) Des *grains*, moins fréquents (2 p. 100), colorés en rouge brun pâle (Ehrlich) et en rouge sombre par le Leishman, ne prenaient pas aussi nettement les mélanges contenant parfois du bleu, même polymorphisme que pour les bâtonnets : corps en cornes, en U, en faucilles, petits grains envacuolés dans le cytoplasme, dans un espace traversé de fines fibrilles, ou parfois dans des surfaces nucléolaires claires et incolores.

Les corps semi-lunaires, d'un diamètre entre 0,25 et 1,5, étaient souvent contenus dans une surface colorée faiblement en rouge, située au sein du cytoplasme des « grands lymphocytes », parfois dans des masses cytoplasmiques bleu pâle, irrégulières, une de leurs extrémités contiguë à un noyau dégénéré.

D'ores et déjà, du même coup, bâtonnets et corpuscules (grains) étaient décrits d'une façon complète, avec toutes les

(4) Vacuoles résultant probablement d'une fonte d'une substance analogue à celle constituant les corps d'Auer.

modalités de forme et de situation qu'ils peuvent présenter.

Avant de donner l'interprétation d'Auer, rappelons brièvement l'histoire du sujet dans le sang duquel ils furent observés.

C'était un jeune soldat de 21 ans, ayant servi trois ans aux Philippines, sans autres antécédents que plusieurs angines graves et une gonococcie pendant son service. A la mi-mars 1902, angine grave qui nécessite l'hospitalisation; le 15 avril, épistaxis durant plusieurs heures. Par la suite, nouvelles épistaxis, état général précaire, pâleur sans ictère. Bonne dentition, pas de stomatite, mais des amygdales hypertrophiées, ulcérées, et un palais avec de petites plages hémorragiques. Gros ganglions cervicaux. Eruption purpurique. Hypertrophie ganglionnaire généralisée, foie non palpable, mais rate palpable modérément grosse. Température entre 38°7 et 39°6 au début de la maladie.

Examen du sang :

Globules rouges, 3.000.000;

Globules blancs, 135.000 par millimètre cube;

Hémoglobine, 45 p. 100;

Temps de coagulation, 5 minutes.

Par la suite, le 7 mai, épistaxis fréquentes, hématomatose, purpura généralisé, grosses hémorragies rétinienes, œdème des jambes, température irrégulière entre 37°2 et 38°7.

Globules rouges, 1.850.000;

Globules blancs, 118.000;

Hémoglobine, 35 p. 100.

Formule leucocytaire (25 avril) :

Grands lymphocytes (1), 92,01;

Petits lymphocytes, 1,59;

Polynucléaires, 6,22;

Eosinophiles, 0;

Cellules indéterminées, 0,16.

Aucun parasite de la malaria. Hémocultures négatives. Ensemencement prélevé au niveau du pharynx négatif.

Le 16 mai, le malade meurt consécutivement à une hémorragie nasale de 1 litre. L'autopsie ne fut malheureusement pas pratiquée.

(1) Cellules lymphoïdes.

Auer envisagea trois hypothèses :

a) *Celle des artefacts*, qui s'éliminait d'elle-même, à cause des procédés d'examen à frais.

b) *Celle des constituants cellulaires*, soit métaboliques, soit résultant de la dégénérescence nucléaire des « grands lymphocytes » (ce qui, d'après l'auteur, serait peu probable, étant donnée leur présence dans des cellules bien conservées), soit enfin de nature voisine de celle des granulations azurophiles.

L'auteur ne s'arrêtera pas à cette hypothèse pour insister plutôt sur :

c) *La nature parasitaire possible*. On doit rappeler qu'à ce moment, on était encore sous l'impression des idées de Lœwitt⁽¹⁾ tendant à établir la nature parasitaire de la leucémie. Or, l'auteur exclut toute ressemblance entre les formations décrites par lui et les corps décrits par Lœwitt; il les rapproche plutôt des corps de Leishman-Donovan, qui venaient d'être signalés par ces deux auteurs. Il envisagea donc l'hypothèse d'une leishmanie probable, tenant compte du séjour du malade aux îles Philippines, mais qu'il rejeta ensuite, en raison du taux de l'hyperleucocytose enregistrée chez son malade, en contradiction avec ce que l'on savait déjà sur la formule leucocytaire du kala-azar, bien que les autres signes cliniques associés puissent plaider en sa faveur.

On peut contester l'expression « leucémie à grands lymphocytes », car l'étude hématologique au sujet de ces soi-disant « lymphocytes » faite dans ce travail est insuffisante, l'auteur n'ayant pas montré quelles étaient les autres cellules de la lignée lymphocytaire accompagnant ces soi-disant « grands lymphocytes ».

Les leucémies aiguës à cellules originaires, prolymphoblastiques et lymphoblastiques, existent sans doute; il existe aussi des leucémies à cellules lymphoïdes (leucémies hémocytoblastiques, leucoblastiques, myéloblastiques) qui font leur

(1) Une bonne critique de cette hypothèse figure dans le rapport de Sabrazès au Congrès de Lille, 1899.

preuve de leucémie myéloïde. La simulation est-elle entre les premières et les secondes ? Si bien que la preuve des secondes ne peut être tranchée que par la réaction des oxydases et les peroxydases. Or, l'auteur n'a pu y recourir.

D'autre part, rappelons que ce sont surtout les leucémies myéloïdes aiguës qui permettent de constater la présence de corps d'Auer, tandis que dans les leucémies lymphogènes on n'en trouve pas. Si par hasard on en trouve, on est dans l'obligation de faire la preuve qu'il s'agit bien de leucémie lymphogène aiguë.

II

PAPPENHEIM

Deux années plus tard, cet auteur rapportait, avec le concours de Hirschfeld, la présence de figures analogues à celles décrites par Auer, dans le protoplasma des « grands lymphocytes myéloblastiques » d'un cas de leucémie aiguë.

Une jeune servante de 25 ans, ayant toujours joui d'une santé parfaite (sans antécédents hémophiles familiaux), mais ayant maigri brusquement en trois semaines, était prise, le 18 juin 1908, d'une violente épistaxis nécessitant un tamponnement d'urgence. L'anémie consécutive motiva un transfert en médecine; là, le purpura se généralisa, avec présence d'hématomes aux deux genoux. Le voile du palais, congestionné, laissait voir une gangrène commençante exhalant une odeur fétide. Pas de rate, pas d'hypertrophie ganglionnaire, pouls à 140, température à 39°5, urine normale.

Après l'extraction du tampon, de nouvelles hémorragies nasales se déclarèrent, réclamant une transfusion de sérum salé. L'état alla s'aggravant, et après des signes d'otite bilatérale qui furent suivis, le 22 juin, d'un écoulement purulent, la malade mourut le 5 juillet; sa maladie avait duré vingt et un jours.

L'allure clinique de cette affection laissait soupçonner le diagnostic de leucémie aiguë. C'est pourquoi on fit, le 26 juin, un examen de sang, qui fut répété journellement par la suite. Les résultats fournis furent cependant toujours identiques quantitativement et qualitativement.

Globules rouges, 890.000;

Leucocytes, 235.000;

Hémoglobine, 20 p. 100.

Pappenheim retrouvait ces figures avec les modalités suivantes au point de vue de la situation et de la morphologie :

1° Granulations azurophiles;

2° Inclusions azurophiles sphériques ou ovalaires, libres dans le cytoplasme;

- 3° Inclusions sphériques occupant le centre d'une vacuole;
- 4° Inclusions paraissant tapisser les parois vacuolaires;
- 5° Bâtonnets libres dans le cytoplasme et bâtonnets azurophiles envacuolés.

Ces particularités, dont la recherche réclame une certaine attention, furent observées seulement sur les préparations colorées au Romanowski et au Giemsa. Sur les préparations colorées à l'hématoxyline, au triacide, au vert de méthyle-pyronine, au May-Grünwald, les figures en question ne furent pas visibles. L'auteur consulta Hirschfeld et Naegeli, qui affirmèrent n'avoir jamais vu jusqu'ici une chose semblable dans le sang leucémique, malgré le grand nombre de préparations de leucémies examinées par eux.

Dans les préparations colorées au May-Grünwald, qui ne présentaient pas de grains azurophiles dans une seule des cellules immatures et même granuleuses, on trouvait déjà, dans la petite bordure cytoplasmique entourant le noyau de ces cellules, une plage claire, assez grande, d'aspect vacuolaire; dans les préparations colorées au Giemsa, Pappenheim put voir qu'un certain nombre d'entre elles étaient occupées par un grain azurophile, sphérique, assez gros. L'astrosphère, dit l'auteur, prend très rarement et par extraordinaire une forme semblable, ce qui lui fit envisager l'hypothèse d'une figuration colorée du centrosome, et en particulier de ses centrioles, figuration qui n'avait jamais été obtenue jusqu'alors. Il discute la question de savoir s'il s'agit d'un corpuscule situé réellement dans l'astrosphère, ou d'un corpuscule plasmatique situé en-dessus, ou au-dessous de celle-ci.

Rappelant que les cytologistes autorisés envisagent que le centrosome et son centriole, de même que le corpuscule basal de la cellule ont leur équivalent dans le noyau blépharoplastique de certains flagellés (ce qui est bien visible dans les spermatozoïdes), si bien que le centrosome serait dans le

développement phylogénétique un noyau accessoire différencié présidant en particulier aux fonctions motrices, aux fonctions génératrices et à la caryocinèse.

Considérant également que les leucémies consistent dans une hyperplasie des cellules mères génératrices, ou des cellules germinales de l'appareil hématopoïétique, il voit la possibilité d'interpréter cette particularité comme des astrosphères hypertrophiées et de considérer la leucémie comme une maladie du centrosome paranucléaire des cellules génératrices.

Suivant cette théorie, on pourrait concevoir les granulations azurophiles des lymphocytes comme une sorte de dispersion chromidiale du grain azurophile situé dans la sphère hypertrophiée, grain provenant lui-même de la substance corpusculaire primitive.

L'auteur a également décrit des masses granuleuses azurophiles remplissant les vacuoles plasmatiques, et paraissant tapisser les parois vacuolaires. Il relève toutes les formes de transition entre ces masses envacuolées et les grains situés dans le cytoplasme marginal.

A cette occasion, il pense à la phagocytose, mais il fait remarquer qu'elles ne sont jamais trouvées libres dans le plasma sanguin. Par contre, il constate leur analogie extraordinaire avec les corps de Kurloff, qui sont, comme l'on sait, des inclusions azurophiles se trouvant dans les leucocytes lymphoïdes mûrs du sang circulant du cobaye (1).

Etant donné que Césaris-Demel leur attribue une nature sécrétoire, et comme Pappenheim lui-même a noté toutes les formes de transition entre les grains libres dans le plasma et ceux envacuolés, l'auteur envisage également l'hypothèse d'une origine sécrétoire.

Quant aux bâtonnets azurophiles colorés en rouge vif, qu'il trouve soit libres, soit dans une zone de limite imprécise,

(1) Césaris-Demel, Ledingham, les tiennent pour des produits de sécrétion, tandis que Patella les tient pour des noyaux de protozoaires.

soit encore à l'intérieur de vacuoles bien individualisées, dans le protoplasma des mêmes cellules, il constate leur disposition le plus souvent tangentielle au noyau lorsqu'ils sont libres, et leur position centripète lorsqu'ils sont envacuolés. Au fort grossissement, il aurait observé une structure nodulaire.

Toutefois, il fait remarquer que si les grains peuvent constituer une modalité des grains azurophiles, une telle conception est beaucoup moins acceptable pour les bâtonnets. C'est pourquoi il les rapproche de certains stades que l'on voit dans quelques hémospories où hémogrégaires, en particulier l'hémogrégarine de Lankesterella et de Danelewki, et *Cytamoeba bacillifera ranarum* de Laveran, dont les formes jeunes sont comparables à des bâtonnets, tandis que les formes adultes apparaissent rondes. Ces parasites ne sont définissables que par ce qui est coloré en bleu par les azurs; le cytoplasme, par contre, échappe aux investigations; ils attaquent les érythrocytes à noyau et les leucocytes de ce batracien.

Ce qui conduit l'auteur à penser que si l'on accepte cette analogie, il en découle facilement l'hypothèse suivante, à savoir que les inclusions corpusculaires décrites plus haut seraient en relation génétique avec les bâtonnets et représenteraient les différents stades évolutifs d'un micro-organisme.

Sans leur attribuer la valeur d'un agent étiologique dans la leucémie, ils pourraient être l'agent d'une infection intercurrente due au hasard; c'est ainsi que Pappenheim explique l'extrême rareté de leurs observations.

Il ajoute qu'il a cherché en vain ces corps après la mort dans les organes recueillis, tenant compte qu'Auer les avait comparés aux parasites de la leishmaniose, car on savait déjà à cette époque que les parasites du kala-azar sont facilement mis en évidence *post mortem*, notamment dans la rate.

Il critique l'hypothèse de Loewitt, relative aux parasites du sang leucémique, rappelant que divers auteurs ont prétendu que Loewitt avait confondu les images décrites par lui avec des granulations mastzellen déformées.

Cependant, Pappenheim émet l'idée que des substances nucléaires étrangères à l'organisme et à l'espèce seraient capables de libérer le potentiel d'accroissement et de division des cellules génératrices par une atteinte de ces dernières. A ce propos, il rappelle les travaux de Winkler démontrant que le broyat et l'extrait de spermatozoïdes seraient susceptibles de déclencher la division cellulaire, et ceux de Loeb, qui, avec certains sels, a amorcé également la division cellulaire.

Enfin, il termine après avoir fait remarquer que rien n'exclut la nature protozoaire possible de ces formations et de ces inclusions, mais qu'elles pourraient être aussi des produits de sécrétions caryogènes, inconnues jusqu'ici, apparaissant au cours des leucémies.

Pappenheim discute avec habileté la possibilité que le centrosome, les centrioles, soient à l'origine de ces formations, mais il lui est arrivé de constater l'intégrité de la centrosphère dans des cellules contenant des corps d'Auer. Ils n'ont donc pas cette origine.

Dans l'hypothèse que les corps d'Auer sont comparables à des parasites comme *Cytamoeba bacilliferum ranarum* des batraciens, il faudrait admettre que les granulations qui les accompagnent en sont les stades évolutifs. Cela nécessiterait le recours aux colorations, que l'on pratique pour mieux définir le parasitisme d'une particularité anormale constatée dans le sang. C'est ainsi que la coloration d'Heidenhain, après fixation au sublimé s'impose, et aussi les autres méthodes analogues servant au dépistage des parasites. Or, Pappenheim dit n'avoir pu recourir à ces procédés, la malade ayant succombé trop rapidement après ces premières constatations.

Il reste donc sur la réserve et invite à des recherches nouvelles. Il termine en posant la question d'une infection intercurrente possible ou d'une origine caryogène probable.

III

WECHSELMANN ET HIRSCHFELD

Ces auteurs décrivent la présence de structures — un peu différentes toutefois de celles décrites par Pappenheim — qu'ils trouvent dans le sang d'un malade dont voici l'histoire clinique qui est du plus haut intérêt.

Malade, âgé de 32 ans, sans antécédents collatéraux et héréditaires, santé parfaite jusqu'en juillet 1907, date à laquelle il eut un accès goutteux ou rhumatismal.

Une ulcération de l'amygdale apparut à ce moment accompagnée d'une nécrose de l'arcade dentaire droite qui devait s'étendre par la suite à la voûte palatine.

Diagnostic. Forte angine de Vincent, d'autant que cette atteinte nécrotique guérit spontanément en deux ou trois jours. L'examen clinique fait à cette occasion ne montra rien de particulier, et, par contre, un état général excellent.

Le 31 octobre apparaissait une hypertrophie à forme tumorale, s'étendant sur 2 centimètres de long et 5 millimètres de large, à partir de la commissure labiale droite sur la muqueuse jugale. A son extrémité distale se voyait une ulcération nécrotique sanieuse, putride, à bords cruentés, infiltrés, qui perforait presque la joue. Petite hypertrophie ganglionnaire sous-maxillaire, mais sans autres ganglions. Les dents en très mauvais état, cariées, avec tartre et gingivite de nature indéterminée.

L'état fonctionnel mauvais, en raison de la dysphagie et de la douleur (insomnie). Traitement I. K., et localement lavages antiseptiques qui n'eurent aucun résultat, si bien que l'on prescrivit du mercure en injection et des attouchements à l'acide chromique;

même échec. On essaya alors la roentgenthérapie, qui amena la fermeture de l'ulcération et la disparition de la tumeur.

Par la suite, le malade fut présenté à la Société de dermatologie de Berlin, où l'on se perdit en conjectures sur la nature étiologique de ce processus (toxicodermie médicamenteuse ou professionnelle, syphilis).

Deux mois après, en janvier 1908, récurrence, ulcération gangréneuse de la lèvre inférieure droite, qui gagna la partie osseuse du palais, précédée, deux ou trois jours avant, d'une ulcération du côté gauche, qui aurait régressé spontanément, au dire du malade. On s'abstint de faire la roentgenthérapie en vue de contrôler son efficacité lors de la première application.

Six jours après cette récurrence, l'apparition de signes grippaux (fièvre, 38 degrés; pouls, 140) et de courbatures nécessita l'alitement du malade.

On décela une rate palpable sur deux travers de doigt; en dessous du bord inférieur du gril costal, un foie également hypertrophié, matité augmentée de deux travers de doigt en avant. Par contre, cœur, poumons normaux, urine sans albumine, assez bon état général.

Etant donné le mauvais état de la dentition, pensant qu'elles pouvaient jouer un rôle dans l'étiologie de ces gangrènes, le médecin traitant ordonna l'extraction des dents, ce qui amena l'expulsion concomitante d'un séquestre osseux. Roentgenthérapie pour éviter l'extension de la gangrène, sans succès cette fois, car l'état général allant s'aggravant, sialorrhée insupportable. Température entre 37°5 et 38 degrés. Rate et foie toujours augmentant de volume, ce qui motiva un examen du sang.

Globules rouges, 4.400.000;

Globules blancs, 4.600;

Hémoglobine, 70 p. 100.

Quelques normoblastes, des érythrocytes, polychromatophiles. granulations basophiles.

Petits lymphocytes, 16 p. 100;

Grands lymphocytes, 60 p. 100;

Poly neutrophiles, 22 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Basophiles, 1 p. 100.

Le 27, expulsion de séquestres, hémorragies locales, le processus s'aggrave, perforation des fosses nasales. La rate grossit, le foie aussi, devenant également douloureux. Pouls, 160. Tempéra-

ture, 39 degrés. Dans l'intervalle, le malade, maigrissant considérablement, se décide à rentrer à l'hôpital, où l'on constate une rate allant s'hypertrophiant, de l'albumine dans les urines, pas de corps de Bence-Jones. Mais la mort arriva cependant que, avec une rate énorme et une température à 40 degrés, se voyaient des troubles fonctionnels et une apathie considérable.

Les formules sanguines sont les suivantes :

	21 février 1908	23 février 1908
Globules rouges	2.500.000	2.500.000
Globules blancs	13.000	7.280
Neutrophiles polynucléés	46 p. 100	50 p. 100
Petits lymphocytes	18 p. 100	12 p. 100
Grands lymphocytes	11 p. 100	11 p. 100
Grosses cellules mononucléées	24 p. 100	20 p. 100
Eosinophiles	0 p. 100	0,1 p. 100

Anisocyte. Peu de poïkilocytose, çà et là des cellules que l'auteur dit être des mégalo blasts, érythrocytes à granulations basophiles, pas d'anneau de Cabot.

Les plaquettes sont diminuées.

L'auteur rechercha les inclusions azurophiles décrites par Pappenheim sans toutefois les trouver; par contre, il observa des formations assez particulières qui ne devaient pas être retrouvées par la suite. Ces dernières sont, pour beaucoup d'auteurs, voisines des corps d'Auer, et ont été étudiées sous ce titre.

Les cellules rangées par Weschelmann et Hirschfeld sous la dénomination de grandes cellules mononucléées ne contenaient pas d'inclusions azurophiles, malgré les recherches minutieuses des auteurs. Un certain nombre d'entre elles avaient un noyau extraordinairement évolué, à leurs dires, et présentaient une grande analogie avec les leucocytes à noyau polymorphe et agranuleux décrits par Arneth. Cependant, elles avaient la taille des grands mononucléaires, tandis qu'elles avaient l'aspect de leucocytes polynucléaires qui auraient perdu leurs granulations.

Dans ces cellules, on voyait une ou plusieurs vacuoles (pré-

paration traitée cinq minutes dans le M. G. G. et une demi-heure dans le Giemsa); contenant parfois des formations bleuâtres, elliptiques ou presque toujours rondes qui dépassaient de loin la taille des granulations habituelles des polynucléaires.

Weschelmann et Hirschfeld ont observé que ces inclusions se coloraient en rouge éclatant par le vert de méthyle-pyrone. Ces formations étaient rarement présentes dans les mononucléaires et les lymphocytes. Les deux auteurs essayèrent en vain de les retrouver par des examens en séries faits sur des sangs leucémiques et des sangs d'individus normaux. Ils interprètent cette vacuolisation protoplasmique comme un processus dépendant d'une intoxication par l'iodure de potassium.

Notons que le chiffre des globules blancs, qui au début de la maladie était environ 14.000, est descendu à 4.000 quelques jours avant la mort. La formule leucocytaire contient à ce moment 50 p. 100 de ces cellules à noyau polymorphe.

L'autopsie permit de voir une grosse rate pesant 3.210 g. avec abcès miliaires multiples, toute en pulpe, avec atrophie folliculaire. Mêmes cellules que dans le sang, nombreux plasmazellen.

Un gros foie grassex, sans infiltrations, des reins normaux, des poumons œdématiés, un cœur grassex.

La moelle était assez molle, contenant des cellules de type mononucléaire, lymphocytes et grands lymphocytes, beaucoup de plasmazellen.

L'épiglotte était ulcérée.

Sur les frottis de rate, on voyait, dans les préparations à frais, des corps ovoïdes, elliptiques, avec un pôle arrondi, l'autre étant plus aigu, de couleur jaunâtre, et semblables à quelques-uns observés dans des cellules à noyau polymorphe du sang examiné à l'état frais après ponction de la rate. Sur les coupes, les cellules se coloraient mal avec l'acide osmique; beaucoup d'entre elles montraient de la graisse. Avec May-Grünwald et Giemsa, les éléments ellip-

tiques étaient colorés en bleu très faiblement. Les cellules dans lesquelles on les voyait étaient pour la plupart des leucocytes polynucléaires dégénérés montrant une structure indéfinie.

Les colorations des bactéries et des cocci furent négatives, et les hémocultures négatives.

Dans la moelle osseuse, on voyait des petits et grands lymphocytes en assez grand nombre, des neutrophiles peu nombreux, mais pas d'inclusions. Les éléments de la série rouge, normoblastes et mégaloblastes, étaient en assez grand nombre.

Le diagnostic porté par Weschelmann et Hirschfeld fut celui de leucémie myéloïde à macrolymphocytes avec leucocytose peu accentuée, atteignant un chiffre inférieur à la normale, à la période terminale de la maladie. Les auteurs disent :

« On sait maintenant que la leucémie à lymphocytes touche également la moelle osseuse; dans notre cas, l'atteinte ganglionnaire a manqué, mais par l'autopsie on a pu faire la constatation d'une hypoplasie du tissu granulocyte de la rate et de la moelle. Or, il y a, suivant les nouvelles conceptions de Von Walter Schulze, de Pappenheim et d'Hirschfeld, deux formes de leucémie à grands lymphocytes : une lymphatique, se traduisant par l'accroissement folliculaire du ganglion et du tissu lymphoïde de la rate, l'autre myéloïde, basée sur une altération du tissu interfolliculaire, avec atrophie du follicule de Malphigi. »

Ils interprètent la plasmazellose comme pouvant provenir du tissu myéloïde et du tissu lymphadénoïde.

Quant à la signification des inclusions⁽¹⁾, les essais faits par les auteurs pour établir leur nature protozoaire ou parasitaire furent infructueux; cependant, ils les rapprochent des corps décrits par Auer et Pappenheim.

(1) Weschelmann et Hirschfeld ont envisagé l'hypothèse de restes phagocytaires comme possible, étant donné l'hétérogénéité de leurs aspects.

Tenant compte des travaux alors récents d'Ellermann et Bang, qui avaient réussi à inoculer la leucémie des poules d'animal à animal, ils injectèrent par voie intraveineuse du sang et de la pulpe de rate à deux poules et à un macaque par voie sous-cutanée. Une poule parut donner une légère lymphocytose, mais les inclusions en question ne furent pas retrouvées. On peut donc considérer ces expériences comme négatives.

IV

OTTENBERG

Un an plus tard, Ottenberg rapportait trois relations de corps d'Auer dans le sang de leucémiques.

Averti par les travaux antérieurs, il employa pour les détecter les azurs et triacides d'Ehrlich, les méthodes de Giemsa, de Wright et d'Hastings.

Le cas observé par l'auteur (les deux autres sont dus à l'obligeance de collègues) se présentait « comme un cas typique de leucémie aiguë, avec pronostic rapidement fatal, supuration des mâchoires, hypertrophie ganglionnaire généralisée, grosse rate et fièvre élevée d'une façon constante, multiples hémorragies des gencives, de l'intestin et de la *peau*. Le nombre de leucocytes variait entre 170.000 et 225.000, et le taux des « grands lymphocytes » ⁽¹⁾ entre 85 et 75 p. 100. Deux hémocultures furent négatives, prélevées sur les mâchoires pendant la vie.

A l'autopsie, la rate donne du staphylocoque doré par ensemencement. Cette rate était hypertrophiée : 1 kg. 200, et présentait de nombreuses infiltrations. On en trouva également dans les poumons. Les ganglions lymphatiques hypertrophiés présentaient une couleur gris verdâtre. La moelle des os était colorée en brun grisâtre et de consistance molle.

L'auteur examina le sang journellement afin de découvrir des bâtonnets; alors que Auer en trouvait 4 ou 5 par champ, Ottenberg devait examiner 600 cellules pour en trouver 1 seul.

(1) L'auteur, comme ses prédécesseurs, ne fait pas encore la différence entre grands lymphocytes et cellules lymphoïdes.

L'autre cas était analogue au premier par son histoire clinique; « il s'agissait d'un cas de leucémie aiguë, d'une durée de trois semaines, qui avait commencé par une stomatite et une suppuration du maxillaire inférieur, et qui avait continué avec une fièvre élevée et une hypertrophie ganglionnaire généralisée. Le nombre des leucocytes variait entre 116.000 et 130.000, et le taux des grands lymphocytes entre 75 et 78 p. 100 ».

Enfin, le dernier se révéla à l'autopsie comme un cas de chloroleucémie. « La durée totale de la maladie fut de trois mois. Les symptômes se révélèrent sous la forme d'une amygdalite avec douleurs osseuses, anémie progressive, hypertrophie glandulaire, épanchement pleural et fièvre irrégulière. Les cellules blanches du sang variaient entre 23.000 et 30.000, les lymphocytes comprenaient 90 à 97 p. 100 de la totalité d'entre elles. Les grands lymphocytes atteignaient 80 à 83 p. 100. A l'autopsie, la rate était augmentée de volume, les ganglions lymphatiques mésentériques hypertrophiés (l'un d'eux atteignait la taille d'une pomme) et de couleur vert pré; les reins étaient gros et présentaient de très nombreuses métastases de couleur vert pré dont la taille et la forme variaient de la pointe d'une épingle à 1 centimètre de diamètre. La moelle du tibia, le seul os qui fut examiné, était rose pâle. Une section des tumeurs verdâtres du rein et des ganglions lymphatiques montrait non seulement les mêmes cellules mononucléaires sans granulations, mais aussi un grand nombre de cellules mononucléées avec des granulations éosinophiles. Le contraste entre le sang, qui contenait très peu de cellules éosinophiles, et les tumeurs, qui étaient remplies des mêmes cellules, était très frappant. »

Donc les bâtonnets étaient moins nombreux que dans les deux cas d'Auer et de Pappenheim. Seulement, Ottenberg ne fait pas mention des grains; il paraît n'avoir vu que des bâtonnets, mais les microphotographies excellentes qui accompagnent sa relation sont explicites. Ce sont bien les mêmes bâtonnets observés par Auer et Pappenheim. D'autre

part, ils ont les mêmes caractères tinctoriaux (azurophilie notamment). Ils se trouvent dans le même type cellulaire, jamais libres dans le sang et jamais dans les organes *post mortem*. Mais Ottenberg ne mentionne pas de vacuoles.

Comme les autres auteurs, il rechercha ces inclusions dans les grands lymphocytes des cas de leucémie aiguë lymphogène qu'il lui fut loisible d'observer, ainsi que dans le sang de leucémies lymphatiques chroniques et myélogènes, de leucémies myéloblastes aiguës, de même que dans le sang d'autres maladies et de sujets sains.

Toutefois, Ottenberg, à l'occasion de ces recherches, applique la méthode toute nouvelle des oxydases dans le sang d'une leucémie lymphatique chronique, constatant ainsi que ces grands lymphocytes (86 p. 100 des éléments blancs de ce cas) sont d'origine myélogène. Il est regrettable qu'il n'ait pas adopté cette technique pour les trois cas cités plus haut, car il semble bien, d'après l'histoire clinique et les figures données, qu'il s'agisse d'hémocytoblastes ou de prémyéloblastes. Cela aurait peut-être contribué à dissiper le doute qui persista par la suite, quant à la présence des corps d'Auer dans les leucémies lymphatiques.

Ottenberg, comme ses prédécesseurs, envisage les figures en bâtonnets comme des artefacts, des sécrétions cellulaires, des parasites.

La multiplicité des méthodes employées pour les mettre en évidence, leur taille, leur forme bien définies, l'examen à frais lui fit rejeter, à juste titre, cette première éventualité.

Quant à la possibilité qu'ils soient des sécrétions cellulaires à cause de leur situation vacuolaire, il la considère comme incertaine et se contente de suggérer que leur nature pourrait être voisine de celle des granulations azurophiles.

Ce ne serait pas pour lui des produits de dégénérescence en raison de leur présence dans des cellules bien conservées, dans leurs caractères morphologiques et tinctoriaux.

Ces essais d'inoculation sur des macaques furent, comme ceux de Weschelmann, infructueux.

V

ISAAC ET COBLINER

Très intéressante est l'observation apportée par ces auteurs. Ce seraient eux peut-être qui auraient observé la première fois des corps d'Auer dans les cellules jeunes de la lignée rouge.

Il s'agit d'un enfant de 6 ans, hypotrophié, pâle, anorexique, avec peau grisâtre oedématisée. Rien au cœur ni aux poumons. Rate palpable, foie débordant le grill costal de deux travers de doigt, pas de ganglions, fièvre continue. Après quatre jours de séjour à l'hôpital, mort en pyrexie.

Globules rouges, 2.856.000;

Hémoglobine, 20 p. 100:

Globules blancs, 33.000:

Gros lymphocytes, 81 p. 100:

Petits lymphocytes, 81 p. 100:

Polyneutrophiles, 5,7 p. 100:

Myélocytes neutro, 1,6 p. 100:

Myélocytes éosino, 0,8 p. 100,

Promyélocytes, 1,6 p. 100.

Ces lymphocytes, presque tous de la petite variété (coloration méthode panoptique de Pappenheim), présentaient des bâtonnets azurophiles décrits par Auer, situés dans ces vacuoles.

Vacuoles dans les grands lymphocytes.

Myéloblastes en mitose, poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie, des hématies à granulations basophiles, anneau de Cabot, ainsi que débris nucléaires qui, par suite de leur coloration, étaient facilement distingués des granulations basophiles.

En dehors de cela, on trouvait un assez grand nombre de grandes cellules à protoplasma fortement basophile.

Voici ce que disent les auteurs à ce sujet :

Nous les avons pris pour des grands lymphocytes atypiques; puis nous avons cru cependant que cela pourrait être des érythroblastes basophiles.

Par la méthode panoptique de Pappenheim, ils montraient les caractères suivants :

« Ils présentaient un protoplasma bleu sombre souvent très légèrement vacuolisé. Le noyau présentait une amorce de structure radiaire sans grains de chromatine et se distinguant nettement par sa coloration des noyaux des gros lymphocytes. »

En vue de préciser la nature véritable des cellules, les auteurs ont employé comme critère les procédés en cours pour différencier les grands lymphocytes d'une part, et les myéloblastes d'autre part, procédés de fixation à l'osmium de Butterfield, Meyer et Heinike et coloration de Altmann. Avec ces procédés, on observe des granulations de Altmann, comme dans les petites cellules agranuleuses. Mais depuis que la présence de ces dernières a été prouvée dans les myéloblastes, cette réaction n'a plus la valeur d'un critère. La réaction des oxydases donna dans le sang un résultat positif pour toutes les cellules; les tissus rate et ganglions lymphatiques montraient une coloration bleu diffuse. Mais, dans les 2 cas, la réaction était surtout positive pour les grandes cellules; les petites cellules la présentaient à un degré moindre.

En résumé, il s'agit, disent les auteurs, ainsi que le confirment les examens des tissus, d'une forme pure de leucémie myéloïde macrolymphocytaire. L'hyperplasie sanguine se composait presque uniquement de grandes cellules agranuleuses associées à un petit nombre de myélocytes.

VI

JOCHMANN ET BLUHDORN

Dans un cas de leucémie myéloblastique, Jochmann et Blühdorn devaient retrouver les corps décrits par Auer et par Pappenheim en 1908.

Il s'agissait d'un homme de 44 ans ayant toujours joui d'une santé parfaite; sa maladie avait débuté par un syndrome grippal : céphalée, fatigue générale, fièvre. Il devait remarquer quelques jours plus tard une infiltration tumorale dans l'intérieur de sa bouche. Celle-ci se développant, il fut envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de syphilis probable. Les syphiligraphes ne purent la diagnostiquer, mais transférèrent le malade aux contagieux avec le diagnostic de diphtérie.

A ce moment, l'état général précaire, pâleur générale, tufos, mais intelligence conservée; température, 40°6; pouls, 130. Pas de ganglions. Herpès labial. Sur le côté droit de l'arcade palatine, ulcération, comme une pièce de 1 franc nécrotique noirâtre, phagédénique, sur la muqueuse jugale, petite tumeur recouverte d'une concrétion jaunâtre.

Rien à la gorge, aux amygdales, aux yeux, au nez, aux oreilles, au larynx.

Cœur normal. Poumons, quelques râles aux bases. Foie un peu gros; rate palpable débordant le gril costal. Traces d'albumine.

Recherche du diphtérique négative.

Diagnostic. — Angine de Vincent.

En raison de la pâleur intense, on fait une formule sanguine :

Hématies, 2.800.000;

Hémoglobine, 40 p. 100;

Leucocytes, 90.000 :

Promyélocytes et myéloblastes, 90 p. 100;

Polynucléaires neutrophiles, 2 p. 100;

Lymphocytes, 5 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100.

Poikilo-anisocytose. Quelques normoblastes.

Cependant, pas de purpura, pas d'ecchymoses osseuses à la percussion, température irrégulière, tuphos s'accroissant. Albuminurie massive. En même temps, l'ulcération buccale s'est considérablement agrandie. Hémoculture négative. Nouvelle formule sanguine. Même résultat pour les hématies, mais accès de leucocytose terminale, 193.000 au lieu de 90.000 environ. Toutefois, mêmes proportions dans la formule leucocytaire. Le malade meurt dans le coma.

A l'autopsie, pas de ganglions. Hémorragie sous-muqueuse dans le larynx, dans la gorge, dans la trachée, pétéchies sous-pleurales. Lobe gauche pulmonaire infiltré. Liquide péricardique augmenté, petit piqueté hémorragique de l'épicarde et l'endocarde. Ventre droit dilaté. Rate très grosse, capsule tendue, les follicules n'apparaissent pas augmentés. Le foie hypertrophié présente une dégénérescence graisseuse. Reins, taches grisâtres lenticulaires sous la capsule. Enfin, la moelle osseuse est grise rougeâtre et d'aspect pyoïde.

On est donc bien en présence d'un tableau de leucémie myéloïde typique. Pour établir la nature myéloïde du processus, les auteurs employèrent le triacide, propre à la mise en évidence des granulations neutrophiles, et la méthode de Schridde-Altman qui figure les granulations fuchsinophiles des lymphocytes. Ils pratiquèrent également l'épreuve du sérum de Loeffler, en vue de constater la présence du ferment protéolytique. Cette épreuve fut négative. C'est pourquoi, ils admirent que les formes cellulaires observées n'étaient pas encore assez évoluées pour contenir du ferment protéolytique.

La réaction des oxydases fut également négative.

Dans les grands myéloblastes basophiles, ils virent des vacuoles protoplasmiques qui se détachaient facilement par le Giemsa, vacuoles elliptiques, bosselant et déformant le protoplasme, de grosseur et de taille variable, en nombre assez grand.

Ils virent également des inclusions azurophiles corpusculaires, libres ou envacuolées, de taille variable rappelant les corps de Kurloff, mais ils ne notèrent pas la présence des bâtonnets.

Jochmann et Blühdorn sont formels quant à l'analogie de ces inclusions et de celles décrites par Auer et Pappenheim, mêmes aspects morphologiques, mêmes réactions tinctoriales. Par contre, ils ne pensent pas qu'elles puissent être rapprochées de celles observées par Weschelmann et Hirschfeld.

Au point de vue de l'interprétation, ils rappellent les hypothèses parasitaires de Pappenheim (analogie avec un micro-organisme flagellé) sans toutefois y adhérer; ils inclinent à penser que ce seraient plutôt des produits sécrétoires se colorant d'une façon particulière.

VII

ROTH

C'est, au point de vue pathogénique, le cas le plus intéressant, car il prête à discussion. En effet, cet auteur trouva les corps d'Auer en assez grand nombre dans le sang d'une malade qui avait évolué comme une granulique subaiguë.

C'est pourquoi nous en donnerons une relation assez détaillée.

C... (M.), 50 ans, admise à l'hôpital le 26 octobre 1912. Antécédents familiaux sans aucune particularité; la malade n'a eu aucune maladie d'enfance; à l'âge de 18 ans, manifestation pulmonaire infectieuse; à 38 ans, une atteinte péritonéale.

Début des troubles actuels en septembre 1912 : Faiblesse générale, perte de l'appétit, cessation du travail. Bientôt subictère.

A la mi-septembre, reprise du travail (serveuse de restaurant). Le 13 octobre, épistaxis importante durant huit jours; apparition sur la peau des bras de pétéchies, de même sur les membres inférieurs, puis le purpura se généralise, il devient hémorragique (hémorragie gingivale).

Etat actuel. — Malade de taille moyenne, avec pannicule adipeux très développé; elle est d'aspect jaune pâle. Yeux sans particularité; les gencives sont enflées nettement, en partie recouvertes d'un enduit, et saignant facilement; dents pour la plupart cariées; muqueuse nasale recouverte d'un enduit noirâtre. Les ganglions sous-maxillaires sont tuméfiés des deux côtés, non douloureux à la pression, de même que ceux de la fosse sous-claviculaire gauche. Rien à noter dans les poumons.

Cœur dilaté. Pouls régulier, 110-108.

Abdomen. : La percussion montre un foie dépassant le gril costal de 3 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite; la surface du foie est lisse, sa consistance très augmentée. La rate, grosse et percutable, et bien palpable, est assez dure au toucher.

Petite hypertrophie des ganglions inguinaux du côté droit. Dans l'urine, pas de sucre, pas d'albumine. Un peu d'urobilin. Température, 38°5. Sous les aisselles, nombreuses pétéchies s'étendant sur les côtés ainsi que sur le dos; abondantes sugillations sur les membres inférieurs. A l'ophtalmoscope, petite hémorragie réticulaire au voisinage de la papille, dans l'œil droit.

Histoire de la maladie. — 30 octobre, température constante et peu élevée. Sang dans les selles. Traitement : liqueur de Fowler. Le 25 novembre, épistaxis soudaine et importante. Température la plupart du temps au-dessus de 38 degrés. Selles nettement sanglantes. Le 28 novembre, œdème des membres inférieurs. Râte s'hypertrophiant et devenant de consistance plus ferme. A tous les bruits du cœur, gros souffle systolique. Le 17 décembre, matité nette dans le 1^{er} et le 2^e espaces gauches. A l'auscultation, râles moyens humides. Le 23 décembre, de nouveau, violentes épistaxis. L'urine contient beaucoup d'urobilin et d'abondants sédiments uratiques. Dans les deux poumons, râles humides nombreux. Sur le dos, un certain nombre de petits furoncles dans la région de l'épaule.

Le 28 décembre, forte hypertrophie dans la région parotidienne gauche; celle-ci est dure au toucher, et douloureuse à la pression. Dans le pus qui provenait des furoncles, on trouva du staphylocoque. La malade était de plus en plus faible et anémique. Le 3 janvier 1913, dans la région parotidienne gauche, survint également une hypertrophie dure et douloureuse. Température, 37°-37°9. Pouls, 120-128. L'œdème gagne les genoux. Petites hémorragies des gencives et du nez. Peau montrant une foule de petites suffusions récentes ou anciennes. Le 5 janvier 1913, la patiente est tout à fait affaissée. Mort.

Autopsie (6 janv. 1913). — Pâleur extrême, purpura. Les régions parotidiennes sont tuméfiées. Dans l'abdomen, 200 cm³ d'un liquide jaune citrin, séreuse de l'intestin altérée, recouverte d'épais dépôts fibrineux. Dans la cavité pleurale droite, 500 cm³ de liquide; dans la gauche, 250 cm³.

Cœur : Le péricarde est altéré; sur ses deux culs-de-sac, dépôt fibrineux. L'appareil valvulaire et les vaisseaux coronaires sont intacts. La musculature est pâle, de couleur feuille morte. Pas de striations apparentes du myocarde.

Poumons : Surface pleurale, en particulier au lobe inférieur, altérée, recouverte par des dépôts fibrineux. Sous la plèvre apparaissaient d'innombrables nodules jaunâtres, entourés par placé d'un halo hémorragique. A la coupe, on trouva dans ces foyers de petits amas caséeux. Le tissu pulmonaire avait une couleur gris

jaunâtre; la muqueuse bronchique était pâle. On trouva une thyroïde présentant un lobe gauche hypertrophié, avec une tumeur de la grosseur d'un œuf de poule, dans laquelle se trouvait un nodule marbré (hémorragie).

Les deux parotides étaient infiltrées d'un pus diffus.

Rate : 15 : 7,3, molle, avec capsule lisse, tendue en coque, pulpe diffuente, corpuscules de Malpighi non apparents (1).

Reins : La capsule se détache mal; hémorragies multiples; la surrénale était pâle, de consistance ferme. Par place on voyait de petits nodules jaunes, avec foyer rougeâtre. Le tissu conjonctif périrénal était infiltré de sang.

La muqueuse du bassinot montrait de petites hémorragies. Dans la muqueuse de la vessie, hémorragies identiques.

Foie : Scléreux, un peu ficelé, morcelé, capsule altérée avec dépôt fibrineux. Par place, petits foyers rouge jaunâtre de la grosseur d'un haricot, donnant à la coupe de petits amas caséeux avec hémorragie. Dans le voisinage du pancréas altéré, plusieurs ganglions lymphatiques, de la grosseur d'une noisette, qui montraient un grand nombre de petits nodules jaune blanchâtre à la coupe. La moelle osseuse du fémur était rouge sombre, avec un aspect framboisé.

Cerveau : Sur la surface interne de la dure-mère, on voyait des membranes fibrineuses récentes, avec d'innombrables hémorragies (piqueté hémorragique). Rien à noter sur et dans l'encéphale. Dans le fond de l'œil, un grand nombre de petites hémorragies réticulaires.

Diagnostic anatomique. — Ganglions cervicaux mésentériques. Tuberculose. Foie et poumons : Tuberculose miliaire. Parotidite phlegmoneuse double. Néphrite parenchymateuse. Goitre colloïde de récente formation. Diathèse hémorragique. Hydropisie.

RECHERCHES MICROSCOPIQUES.

Moelle osseuse : Empreintes prises au fémur (Giemsa); très nombreux éléments cellulaires de grande taille à noyau globuleux multinucléolés, prenant faiblement le bleu, avec cytoplasme vacuolé par place. Réaction des oxydases positive; ce sont des myéloblastes. Peu de promyélocytes, encore moins de myélocytes et de polynucléaires, globules rouges nucléés en grand nombre. Quelques-uns pycnotiques, d'autres en karyorrhexie. Parmi ces normoblastes évoluant, un bon nombre étaient basophiles ou polychromato-

(1) On isola de la rate des staphylocoques.

philes, d'autres orthochromatiques, les granulations basophiles en partie décelables; les mitoses sont assez fréquentes. Les mégalo-blastes assez rares, dit l'auteur.

Sur les coupes de moelle osseuse, richesse assez marquée en cellules. On trouve un bon nombre de territoires adipeux, quelques foyers de nécrose, pas de bacille de Koch. Suffusions hémorragiques çà et là. Pas de cellules géantes de Langhans. Quand la moelle osseuse est bien conservée, il existe un grand nombre de grosses cellules à noyau rond et à corps cellulaire basophile (myéloblastes); près d'elle se trouvent des cellules rondes, avec assez de protoplasme, contenant du pigment; çà et là, on trouve un érythrocyte. Les myélocytes éosinophiles sont très rares. Entre ces cellules, se trouvaient pas mal d'érythrocytes, à noyau en partie karyorrhexique, avec un protoplasme granuleux. Hématies polychromatophiles, pas de mégakaryocytes.

Rate : Les empreintes montrèrent des petits lymphocytes, beaucoup d'érythrocytes nucléés, de grandes cellules rondes, à noyau globuleux multinucléolé (c'est-à-dire hémocytoblastes au sens de Ferrata), de rares pigmentophages.

Sur les coupes : Follicules bien apparents, pulpe hypertrophiée gorgée de sang contenant beaucoup d'érythrocytes et de pigmentophages, des érythrocytes ortho et polychromatophiles, des normoblastes (en proportion égale à ceux trouvés dans les lumières vasculaires), en partie avec noyau pycnotique; des petits lymphocytes, comme aussi des grandes cellules à protoplasma basophile (myéloblastes), de petits éosinophiles. Pas de cellules géantes, pas de bacille de Koch.

Foie : Nombreux tubercules lenticulaires et plus petits. Bacille de Koch positif. A la limite du tubercule s'étendaient des cellules épithélioïdes et de grosses cellules lymphoïdes à noyau rond. Autour du tubercule, suffusion hémorragique, pas de cellules de Langhans, jamais de nodules myéloïdes. Surcharge pigmentaire des cellules hépatiques, ainsi que des cellules étoilées de Kupffer. Sidérose.

Ganglions cervicaux : Caséifiés en quasi-totalité.

Ganglions thoraciques : Dans les frottis, une foule de petits et moyens lymphocytes. Peu d'érythrocytes à noyau et de cellules myéloblastiques. Les petites cellules ne donnent pas la réaction des oxydases, mais les grandes cellules à noyau globuleux la donnent.

Sur les coupes : Inflammation chronique rallumée, avec réticulum épaissi et capsules épaissies. Pas de nodules tuberculeux. Sinus abondant en érythrocytes.

Les ganglions lymphatiques mésentériques contiennent un grand nombre de tubercules de la grosseur d'un grain de mil, dans lesquelles on met en évidence le bacille de Koch, mais où les cellules géantes manquent totalement. Sinus marginal riche en érythrocytes. De rares cellules du réticulum contiennent des érythrocytes inclus; d'autres, des grains pigmentaires.

Reins : Grosse hémorragie sous la capsule rénale, rares hémorragies plus ou moins grosses dans l'écorce, prenant naissance directement dans la capsule de Bowmann, qui comprime le glomérule. Grosses infiltrations en foyer dans l'écorce, où il existe de petits lymphocytes, ainsi que de grandes cellules basophiles à noyau rond. Les cellules épithéliales de l'uretère montrent par place des noyaux peu colorables, par place d'abondants dépôts pigmentaires dans le protoplasme. Le bacille de Koch n'apparaît nulle part.

Dans les vaisseaux sanguins de cet organe, on trouve, à côté de nombreux érythrocytes, ortho et polychromatophiles, des érythroblastes et un assez grand nombre de grandes cellules basophiles à noyau rond (myéloblastes).

Ainsi, il s'agit d'une femme de 50 ans dont l'anémie progressive débute en septembre 1912, puis, en octobre, syndrome de purpura hémorragique. Hospitalisée du 26 septembre 1912 au 5 janvier 1913. A ce moment, anémie grave, aspect scorbutique, œdème un mois avant la mort. Fin décembre 1912, parotidite suppurée double et furonculose dorsale.

Au début de son séjour à l'hôpital, formule sanguine particulière.

	27 oct. 1912	8 nov. 1912	19 nov. 1912
Hémoglobine	40 %	34 %	34 %
Erythrocytes	1.480.000	2.232.000	—
Valeur globulaire	1,3	0,8	—
Leucocytes	8.880	9.760	8.900
Polynucléaires neutrophiles ...	3,6 %	2,9 %	4,6 %
Promyélocytes neutrophiles ...	2,2 %	3,3 %	2,2 %
Myélocytes neutrophiles	1,3 %	4,5 %	1,0 %
Métamyélocytes neutrophiles ..		0,7 %	0,3 %
Myéloblastes	76,6 %	83,6 %	91,3 %
Leucocytes éosinophiles	0,1 %	—	0
Myélocytes éosinophiles	—	0,1 %	
Lymphocytes	15,6 %	4,9 %	3,1 %
Mono et formes de transition..	0,6 %	0,4 %	0,5 %
Mastzellen	—	—	—
Normoblastes	1.390 par cm ³	2.900 par cm ³	3.270 par cm ³
Mégaloblastes	10 par cm ³	90 par cm ³	30 par cm ³
Noyaux libres	100 par cm ³	210 par cm ³	(²)

Erythrocytes : Anisocytose quasi constante, un peu de poikilocytose, beaucoup d'érythrocytes basophiles, la plupart avec des granulations basophiles et avec chromatophilie.

27 octobre 1912 :

Erythrocytes basophiles, 2.840 par cm^3 ;
 Erythrocytes polychromatophiles, 115.970 par cm^3 ;
 Erythrocytes à granulations basophiles, 80.980 par cm^3 ;
 Erythrocytes à granulations basophiles et polychromatophiles, 13.440 par cm^3 .

	29 nov. 1912	9 déc. 1912	5 janv. 1913
Hémoglobine	40 %	30 %	16 %
Erythrocytes	1.754.000	1.490.000	644.000
Valeur globulaire	1,1 %	1,0 %	1,2 %
Leucocytes	9.300	13.030	7.240
Polynucléaires neutrophiles ...	3,6 %	3,0 %	25,7 %
Promyélocytes neutrophiles ...	22,0 %	2,1 %	4,0 %
Myélocytes neutrophiles		0,6 %	2,3 %
Métamyélocytes neutrophiles ..		0,3 %	6,9 %
Myéloblastes	65,5 %	75,4 %	51,7 %
Leucocytes éosinophiles	0	0	0
Myélocytes éosinophiles			
Lymphocytes	8,0 %	18,2 %	8,7 %
Mastzellen	—	—	—
Normoblastes	1.850 par cm^3	4.880 par cm^3	5.990 par cm^3
Mégalo blastes	70 par cm^3	15 par cm^3	90 par cm^3
Noyaux libres	(P)	770 par cm^3	(P)

Occupons-nous d'abord de la particularité hématologique trouvée par l'auteur.

On relève, dans un assez grand nombre de cellules à noyau globuleux et protoplasma basophile peu abondant mais net, une ou plusieurs vacuoles de limites indistinctes, la plupart à bords imprécis, teintés en rouge et se détachant sur le cytoplasme bleu. Ces vacuoles contiennent de petits filaments rougeâtres (par l'azur) ou des bâtonnets, ou un seul granule rouge intense (Giemsa). Ces images ne se voient pas dans les myélocytes neutrophiles granuleux.

On a reconnu les corps d'Auer dans cette description; ils ressemblent beaucoup, en effet, aux formes décrites par Pappenheim.

Roth a employé le Giemsa, comme ses prédécesseurs. Par

les colorations vitales bleu de méthyle polychrome, il dit les avoir colorés et ne pas les avoir vus dans les préparations non colorées.

Il rappelle que l'on n'en a pas donné de signification; il croit qu'il s'agit de structures en relation avec les phénomènes protoplasmiques, soit dégénératifs, soit génétiques. Il rejette leur nature parasitaire.

Les cellules qui contiennent les corps d'Auer sont des myéloblastes, car elles ont une réaction des oxydases positive; il faut remarquer leur taille variable (micromyéloblastes), allant de celle du petit lymphocyte, mais avec noyau différent, à celle d'une grande cellule lymphoïde. Il note enfin la présence de cellules de Rieder.

Comment interprète-t-il cette formule ? C'est-à-dire quelle en est sa pathogénie ? « On doit faire remarquer dans cette formule le nombre total des leucocytes à peine augmenté, 8.000, et le nombre des polynucléaires très petit, la manifestation d'une intense régénération sanguine exprimée par la présence d'un grand nombre d'érythrocytes à granulations basophiles et polychromatophiles, la grande destruction d'érythrocytes se traduisant par un ictère et l'hémoglobinurie cliniquement, par une hémosidérose du foie anatomiquement. Il y a surtout prépondérance des myéloblastes et diminution absolue et relative des lymphocytes.

» C'est une anémie symptomatique avec signe d'importante régénération globulaire.

» Cette formule sanguine peut être comparée à celles trouvées dans les cas de leucémie myéloïde aiguë, qui présentaient comme ce cas les manifestations d'une diathèse hémorragique grave. »

Les examens anatomo-pathologiques ne révèlent pas de réaction myéloïde de la pulpe splénique ni de la moelle.

Donc, Roth envisage que l'on puisse avoir par atteinte de la moelle des promyélocytes et même jusqu'à des leucoblastes. Dans le cas présent, on aurait des réactions habituelles du tissu myéloïde aux agents infectieux, ici le bacille de

Koch; une partie de ce tissu était détruite par le tubercule, l'autre partie restante palliant à son absence par une activité compensatrice, ce qui se traduit par l'entrée en scène d'éléments jeunes non différenciés.

Est-ce bien le bacille de Koch qui a déterminé cette entrée en scène, ou bien la parotidite double, expression elle-même d'une septicémie. L'allure du tableau clinique, le manque de frissons des atteintes articulaires, des grandes oscillations, incitent à donner la priorité à la granulie.

Bien que les examens anatomo-pathologiques ne révèlent pas de réaction myéloïde ni dans la pulpe splénique ni dans la moëlle, on peut toutefois penser, ajoute encore l'auteur, que ce soit un cas particulier de leucémie myéloïde chronique, dans lequel la réaction myéloïde a disparu, à cause de l'entrée en scène de la granulie.

L'auteur, pensant que l'on puisse lui objecter l'existence d'une septicémie, à cause des signes de diathèse hémorragique, s'appuie sur trois observations : Litten, Cornet, Céronne, pour répondre que ces signes de diathèse hémorragique appartiennent également à la bacillose.

Mais s'ils appartiennent à la bacillose, ils appartiennent aussi aux leucémies aiguës, objection qu'il ne prévient pas d'ailleurs.

La granulie, à elle seule, est-elle capable de provoquer un syndrome de leucopénie myéloblastique? comme dit l'auteur, on ne peut à priori le contredire. Mais tout ce que l'on sait de l'hématologie des granulies s'oppose totalement d'ailleurs à une hypothèse de ce genre. Que les maladies infectieuses jouent un rôle dans l'origine des leucémies, cela n'est pas niable, mais à la condition de considérer ces maladies infectieuses comme provoquant à la longue un bouleversement dans les fonctions hématopoïétiques, fonctions que les stimulations répétées doivent de leur finalité, à savoir la production d'espèces cellulaires même dans le sang. Généralement, c'est un travail de longue haleine.

Le fait que la granulie ne donne généralement pas lieu à

des syndromes hématologiques, rappelant les leucémies, la constatation d'un état du sang, myéloblastique à très haut degré dès le début, les manifestations de diathèse hémorragique sont plutôt en faveur d'une leucémie myéloblastique subaiguë qui s'est accompagnée d'une tuberculose. Les granulies sont fréquentes, banales, il n'y a pas de leucémies à cette occasion. Quant aux corps d'Auer dans les myéloblastes, un peu anormaux suivant la règle, leur présence n'a rien d'étonnant, car ils ont été rencontrés d'autres fois dans les leucémies myéloïdes même subaiguës.

VIII

CHOSROJEFF

Dans un processus qualifié de myélose aleucémique microblastique, Chosrojeff trouva des bâtonnets azurophiles ressemblant aux corps d'Auer, dans le cytoplasme des myéloblastes de la moelle osseuse de la rate et des ganglions lymphatiques (frottis et empreintes).

Des filaments azurophiles analogues aux corps d'Auer apparaissent ici contenus dans un cytoplasme lymphoïde très basophile, d'apparence homogène et sans vacuole. Cependant, l'analogie n'était pas aussi nette que dans les autres cas que nous décrirons par la suite. Il s'agissait plutôt de filaments onduleux très fins, d'une longueur variant entre 2 et 6 μ .

De plus, les cellules qui les contenaient avaient un aspect particulier; l'auteur en donne trois figures où l'on voit que celles-ci ne donnent pas l'impression d'être des myéloblastes. Ces cellules ressemblent plutôt à des lymphoblastes, surtout par leur structure nucléaire, la chromatine apparaissant réunie en masse compacte et en paquet, sans avoir la disposition spongieuse, caractéristique des hémocytoblastes. Il s'agirait de micromyéloblastes ou, en somme, de petits hémocytoblastes.

Pour être complet, donnons une courte relation clinique de ce cas.

Il était question d'un jeune homme de 20 ans ayant eu une scarlatine dans son enfance et un accès de broncho-pneumonie récente. A l'âge de 18 ans, s'installa un état subfébrile avec crises diar-

rhéiques, accompagné de débilité générale et d'une anémie progressive qui nécessita finalement une hospitalisation.

Pendant celle-ci, on fit des formules sanguines qui donnèrent :

Hématies, 910.000;

Leucocytes, 5.200.

Parmi ces derniers, 50 p. 100 de lymphocytes étaient « pathologiques », suivant l'expression de l'auteur, mais on les reconnut par la suite comme étant des micromyéloblastes.

Malgré des traitements variés, l'hypoglobulie et la leucopénie s'accrochèrent entre le 13 octobre 1913 et le 26 octobre 1913, date à laquelle le malade mourut.

Le jour de la mort, il y eut un accès d'hyperleucocytose terminale. L'auteur nota 13.180 leucocytes et 780.000 hématies.

L'autopsie pratiquée révéla la présence du thymus, une infiltration du foie par des globules myéloïdes, une métaplasie myéloïde de la rate sans splénomégalie. L'auteur note également qu'on ne découvrait pas de lésions tuberculeuses dans les poumons.

IX

FERRATA ET NEGREIROS-RINALDI

C'est sous le masque d'une anémie grave avec syndrome leucémique que se présentait le malade de Ferrata et Negreiros-Rinaldi.

Homme de 35 ans, sans autre antécédent pathologique qu'une fièvre typhoïde à l'âge de 18 ans, ayant guéri sans séquelle. Sans aucun épisode infectieux récent, mais accusant depuis trois mois une asthénie, une dyspnée, un amaigrissement et une pâleur allant s'aggravant, ce qui faisait suspecter une anémie grave du type Biermer, d'où une recherche hématologique, qui donna les résultats suivants

Hématies, 4.250.000;
Hémoglobine, 32 p. 100;
Leucocytes, 11.000.

La formule leucocytaire montrait une myélocytose dans la proportion de 12 p. 100, des myéloblastes proneutrophiles dans celle de 4 p. 100, et des hémocytoblastes dans celle de 4 p. 100 également. Ces derniers présentaient des inclusions azurophiles bien décrites par les auteurs, qui les tenaient pour être du type « corps d'Auer ».

L'autopsie fut faite, et, après examen histologique portant sur les organes hématopoïétiques, on diagnostiqua anatomiquement une leucocytose hyperplastique granulocytaire avec une réaction mégaloblastique marquée.

Donc, il y avait divergence entre l'allure clinique du syndrome hématologique et le résultat de l'examen histo-pathologique des organes érythroleucopoïétiques. Cette divergence

pourrait se justifier par l'état très aleucémique de la myélome, on ne trouvait en effet que 11.000 leucocytes, et par la proportion relativement peu élevée des hémocytoblastes et des myéloblastes qui atteignait 4 p. 100.

Les inclusions azurophiles observées par ces auteurs ne se présentaient plus sous l'aspect habituel d'un unique bâtonnet dans chaque cellule, mais en groupes variables de 2 à 7 éléments, ce qui pourrait peut-être faire penser qu'ils puissent être différents des corps d'Auer. Cependant, ils ont le même habitus morphologique et se trouvent également dans le cytoplasme des hémocytoblastes, en même temps qu'ils présentent les mêmes réactions colorantes (azurophilie), ce qui incline donc à penser qu'ils sont analogues à ces corps d'Auer.

A ce sujet, on peut faire remarquer que les auteurs n'ont pas donné la proportion des éléments cytoblastiques porteurs de tels corps.

Ferrata et Negreiros sont très prudents quant à leur interprétation; à cause des réactions colorantes bactériologiques, des résultats culturels négatifs, ils rejettent, comme tous leurs prédécesseurs, l'idée de formes bacillaires pour envisager plutôt l'hypothèse qu'ils puissent appartenir aux formations mitochondriales.

X

ISHIKAWA

Cet auteur a donné une étude excessivement complète, accompagnée de bonnes figures, et une discussion approfondie des corps d'Auer, à l'occasion d'une leucémie myéloïde aiguë dont voici un bref exposé :

Un jeune étudiant, âgé de 24 ans, sans tares héréditaires, mais avec un passé pathologique chargé; à 16 ans, typhoïde grave; à 22 ans, affection qualifiée de paratyphoïde, qui le tint trente-cinq jours au lit. L'année suivante, furonculose diffuse récidivante qui laissa un état fébrile accompagné de manifestations de purpura hémorragique. B.-V. négatif. L'état du malade allant s'aggravant, hospitalisation pour anémie très accentuée. Albuminurie. Un état comateux s'installe bientôt, amenant la mort après une maladie d'une durée totale d'un mois.

Formule sanguine :

Hématies, entre 3.400.000 et 2.080.000;

Leucocytes, 146.000 à 135.000, dont 98 p. 100 d'hémocytoblastes avec corps d'Auer dans un grand nombre de ces cellules, quelques-unes ayant une ou deux vacuoles dans le cytoplasme.

Les recherches histologiques et l'autopsie (faite une heure quarante minutes après la mort) montrèrent un thymus en totale dégénérescence graisseuse, une rate petite, mais avec métaplasie myéloïde, en particulier érythroblastique, avec normoblastes et mégalo blastes. Hémosidérose. Métaplasie myéloïde nodulaire des ganglions lymphatiques. Les amygdales présentent des nodules myéloïdes et une intense prolifération réticulo-endothéliale. La moelle osseuse est en phase d'évolution aplastique avec zone d'hyperplasie métaplastique.

Les corps d'Auer se trouvent facilement, étant donné leur présence dans 18 p. 100 des myéloblastes (25.000 myéloblastes par millimètre cube contenant des corps d'Auer). Ils affectent des dispositions en X, en T, en +, des formes frêles, filiformes, faiblement colorables, parfois punctiformes, libres ou envacuolées. L'auteur les aurait observés dans les noyaux.

En raison des insuccès obtenus par les colorations de Loeffler, de Gram, de Ziehl, les inoculations de sang à l'animal (lapin, rat, cobaye, chat) négatives et des hémocultures négatives, il nie la possibilité qu'il s'agisse de formes bacillaires ou parasitaires.

Cet auteur a rassemblé 21 cas de leucémies, en particulier provenant de Katsunuma, Sakaguchi, Tachigara, Fujii, Yoshida Komiya, dans lesquelles il a pratiqué la réaction des oxydases et fait des recherches anatomo-pathologiques, sauf sur les cas de leucémies chroniques. Les résultats obtenus sont les suivants :

Leucémie lymphatique aiguë et chronique, pas de corps d'Auer;

Leucémie myéloïde aiguë :

micromyéloblastique + + + ;

macromyéloblastique + + ;

chlorome +.

Leucémie myéloïde chronique —.

Pour lui, les corps d'Auer se trouveraient uniquement dans les myéloblastes, et jamais dans les autres éléments cellulaires circulant dans le sang des malades; il réfute les travaux antérieurs, alléguant que ses prédécesseurs n'ont pas employé la réaction des oxydases. Ces « inclusions » apparaîtraient dans le sang uniquement dans les états de myélose aigus, et si l'on rencontre les corps d'Auer dans une leucocytose aiguë, ou encore dans les cellules de type lymphoïde, on pourra affirmer, selon lui, la nature myéloïde de la leucémie.

XI

RICHTER

C'est le premier auteur qui rencontra les corps d'Auer dans les tissus hématopoïétiques.

La malade observée par lui était une Italienne de 23 ans, hospitalisée avec l'histoire suivante : Deux semaines avant l'admission, douleurs rétrosternales accompagnant une angine, de la dyspnée, de la céphalée et de la fièvre. Ces signes s'aggravèrent, les gencives devinrent enflées et sanieuses, en même temps qu'apparaissait un œdème de la face et du cou à droite.

Facies et habitus témoignant de la gravité de la situation, muqueuses pâles, peau jaune citron, induration du tissu de la joue et du cou à droite, sans rougeur ni fluctuation. Dents cariées, ganglions cervicaux et gorge congestionnée, pas de rate palpable, pas d'adénopathie généralisée.

Hémoculture négative, pas de corps de Bence-Jones.

Numération sur frottis colorés par Wright et Jenner-Giemsa. Hématies, 1.900.000; leucocytes, 6.800 à 8.000; hémoglobine, 30 p. 100. Transfusion. Hématies 4.000.000, puis nouvelle chute des globules rouges.

Hémocytoblastes, 65 p. 100;

Polynucléaires neutrophiles, 2,6 p. 100;

Eosinophiles, 0,4 p. 100;

Monocytes, 1 p. 100;

Lymphocytes, 28,6 p. 100.

Les corps d'Auer étaient présents dans 32 p. 100 des myéloblastes.

Mort la cinquième semaine après l'admission avec une rate palpable, une hyperthermie terminale à 38°8 à la suite d'un abcès périamygdalien.

A l'autopsie, rate hypertrophiée, quelques pétéchies hémorragiques sur le pharynx et l'iléon.

Les recherches histologiques dénotèrent une hypertrophie folliculaire dans la rate.

Les tissus furent fixés par l'auteur au liquide de Helly, au formol, colorés par le Dominici, l'Azur-II et l'éosine, le Giemsa, le Wright, l'acide polychrome, le bleu de méthylène et éosine de Goodpasture, la méthode de Gabbet, le Gram, le procédé des oxydases de Graham.

Tous ces colorants révélèrent des corps d'Auer dans les myéloblastes, à l'exception toutefois de l'hématoxyline-éosine, du Gram et du procédé de Gabbet.

Le Giemsa et le Wright, le Goodpasture, après fixation au Helly, les mirent très bien en évidence. Mais l'azur-éosine et le Dominici les coloraient très mal.

Ces procédés permirent de constater dans des coupes de pulpe splénique de nombreux myéloblastes avec corps d'Auer en bâtonnets typiques. Notons en passant que l'endothélium des sinus était intact. A côté des corps d'Auer, Richter vit l'existence de corps globulaires variant entre $4\ \mu$ 5 et $15\ \mu$, les plus petits présents dans le protoplasme. Ils donnaient une réaction des oxydases positive, prenaient le Gram et se coloraient en pourpre par le Dominici. L'auteur les interprète comme des corps de Russell; en effet, il rappelle à ce sujet que les corps d'Auer ne prennent pas le Gram.

Les myéloblastes de Richter, tant ceux du sang circulant que ceux trouvés sur les coupes tissulaires, ont 11 et $16\ \mu$ de diamètre, grand noyau incisuré, donnant des aspects de cellules de Rieder, un protoplasme assez abondant : ce sont des myéloblastes atypiques. Les cellules étaient limitées aux nodules de métaplasie myéloïde ou aux territoires richement vasculaires. 30 p. 100 de ces myéloblastes contenaient des corps d'Auer.

L'étude de Richter apportait deux notions nouvelles :

1° Présence de corps d'Auer dans les tissus. Ceux-ci n'avaient jamais été observés dans ces conditions.

2° Le rapprochement possible avec les mitochondries, bien que l'auteur n'ait pas employé les réactions colorantes de ces dernières.

Il discute la possibilité d'identité de nature entre les corps d'Auer et les mitochondries; toutefois il existait entre ces deux corps des différences importantes, les premiers sont franchement azurophiles; les mitochondries se colorent peu par l'azur; elles prennent le vert de méthyle. Les corps d'Auer ne le prennent pas.

Il envisage les différences de structure entre les corps d'Auer en bâtonnets et ceux qui, plus frêles, se rencontrent rarement dans les lymphoblastes, comme étant des différences de structure du chondriome.

XII

HITTMAIR et RITTMANN

Dans un processus de myélose aiguë, ces deux auteurs ont trouvé dans le protoplasme des myéloblastes, des promyélocytes, des cellules de Ferrata et même des lymphoblastes, des formations qui pouvaient se grouper en trois ou quatre modalités différentes :

Une éosinophile;

Une fortement azurophile;

Une non colorable, qui apparaissait alors sous la forme d'une vacuole.

Il ne s'agissait pas d'artefacts, puisque ces inclusions se rencontraient sur les préparations de sang frais.

Ces formations étaient soit isolées ou groupées au nombre de 2 à 4.

Ils observèrent également ces inclusions dans le noyau des myéloblastes. Là, il s'agissait uniquement de granulations azurophiles, avec ou sans vacuoles. Cette disposition rappelait beaucoup celle des corps d'Auer décrits par Pappenheim et Hirschfeld, Jochmann et Blühdorn.

Dans les lymphocytes, on relevait également, d'une manière exclusive, cette même variété. A cette occasion, les auteurs rappellent que l'on peut trouver l'appareil central de ces lymphocytes entouré d'une couronne de granulations azurs, mais sans structure à son centre.

Quant aux formations éosinophiles, elles sont beaucoup plus difficiles à expliquer, ainsi que leur association très

étroite avec les formations azurophiles; c'est pourquoi les auteurs sont conduits à penser que ces inclusions azuro-éosinophiles sont l'indice d'une dégénérescence anormale ou pathologique ou bien le résultat d'une dégénérescence secondaire du métabolisme cellulaire. Ils supposent que ces structures plasmatiques deviennent, en vieillissant, colorables par les réactifs contenant de l'azur.

XIII

PITTALUGA ET DOMINGO

Il s'agit d'une myélopathie aiguë intitulée par les auteurs état myéloïde aigu, et qui présentait une évolution clinique du plus haut intérêt.

Un homme de 45 ans, sans antécédents familiaux et héréditaires, mais qui, pendant son enfance, avait présenté des épistaxis fréquentes, une fièvre typhoïde, et dans une période assez rapprochée du début de la maladie un accident ictérique accompagné d'un processus toxico-hépatique (séquelle de typhoïde), puis ensuite colique néphrétique, faisait en décembre 1923, pendant trois jours, un petit épisode fébrile, 38°6; tout rentrait dans l'ordre. En mars 1924, infection de type grippal avec frissons, courbature, asthénie, 38 degrés, qui dura un mois et se termina par un purpura discret. De nouveau, reprise des occupations habituelles. Puis, en avril, un processus septicémique avec grandes oscillations, 39°5-40 degrés; pas de signes de localisations d'abord, mais peu après, angine sphacélante. A ce moment, dans l'hémoculture, diplocoque de nature indéterminée; Gram +. Même diplocoque dans le pus de l'angine.

Le purpura et la température réapparaissent trois mois plus tard avec des gingivorragies et une asthénie extrême, signes qui existent durant toute la maladie, avec des phases d'aggravation et d'amélioration, alors la rate est à peine palpable. Anorexie, mais digestion parfaite. Pas de foie. Par ailleurs, tout est normal. Le caractère de la fièvre est particulier, 37°5 le matin à 38 degrés le soir, avec prostration coïncidant avec l'élévation thermique et une augmentation de purpura pétéchial. Pas de ganglions. Toutes les réactions sérologiques : Eberth, para-A, para-B, mélitocoque, négatives; hémocultures négatives.

Ni sucre, ni albumine.

Hématies, 4.000;

Hémocytoblastes, 87 p. 100;

Myélocytes, 1 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Leucocytes, 11.000 :

Promyélocytes, 4 p. 100;

Monocytes, 3 p. 100;

Polynucléaires neutrophiles, 2 p. 100.

Formule persistant dans toute la maladie dans ces proportions : Les leucocytes monteront un peu, 14.000; les hématies baisseront constamment, malgré toutes les thérapeutiques. Une application radiothérapique détermina une chute de 500.000 hématies.

Fait intéressant à noter, un abcès en un point d'injection médicamenteuse donna par culture un pneumocoque.

L'état du sujet sera aggravé par des gingivorrhagies et les abcès péri-dentaires, une ponction lombaire mettra sa vie en danger, à cause d'une ventriculite secondaire, et le malade mourra au milieu d'un cadre asphyxique.

En ce qui concerne les corps d'Auer et les particularités cytoplasmiques qui les accompagnaient, les auteurs ont fait les constatations suivantes : Les hémocytoblastes montrent des vacuoles plus ou moins volumineuses dans un assez grand pourcentage (12 p. 100 de la totalité des hémocytoblastes). Les corps d'Auer inclus dans les vacuoles sont rares. Dans les cas où ils apparaissent ainsi, ils sont plus colorés que dans les cellules hémocytoblastiques non vacuolaires. Les auteurs notent une grande variabilité dans leurs dispositions; le plus souvent, ils sont à l'état isolé ou au nombre de 2 au plus. Ils sont colorables en rouge, par le Romanowski et ses dérivés, May-Grünwald-Giemsa, Tribondeau; leur longueur varie entre 2 et 5 μ , et leur épaisseur entre 0,5 et 1,5 μ .

Ce sont donc bien des corps d'Auer typiques, et les excellentes figures qui accompagnent cet ouvrage viennent confirmer cette constatation.

Pittaluga et Domingo pensent que la vacuolisation est indé-

pendante de la présence de la formation et des caractéristiques des corps d'Auer, bien que le fait qu'ils apparaissent plus colorés dans les vacuoles puisse militer en faveur d'un processus protoplasmique mettant en relation vacuoles et bâtonnets.

En raison des différences d'intensité des affinités tinctoriales existant entre ces formations et le noyau, en se basant d'autre part sur une observation de myélose leucémique érythroblastique soumise à une irradiation thérapeutique, dans laquelle les auteurs observèrent en même temps que des vacuoles cytoplasmiques des masses de granulations azurophiles juxtanucléaires, d'affinités basophiles moindres et distinctes des granulations azurophiles prémyélocytiques, les auteurs attribuent une origine nucléaire aux corps d'Auer.

Ils les considèrent comme « l'expression d'une extrême perturbation pré-agonique de l'activité leucoblastique dans les processus qui attaquent primitivement les tissus leucoformateurs par un mécanisme d'action paralysante. Naturellement il y en a surtout dans les hémocytoblastes potentiellement granulocytiques (myéloïdes), parce que le tissu myéloïde est le plus exposé aux causes toxémiques (myélotoxiques productrices d'un état de *myéloplagie*) et parce que les formes de myélose aiguë leucémique et aleucémique sont celles qui cliniquement ont une plus grande gravité et une marche plus rapide ».

Cette observation intéressante montre, selon toute évidence, un état voisin des agranulocytoses, car il y a une leucopénie nette des éléments neutrophiles, quoiqu'il n'y ait pas de leucopénie globale. Les promyélocytes donnent une signification myéloïde claire à l'ensemble des cellules leucoplastiques présentes. C'est pourquoi les auteurs portent le diagnostic de myélose aleucémique aiguë.

La constatation des corps d'Auer dans ces processus myélopathiques pourrait avoir une valeur diagnostique en même temps qu'une valeur pronostique.

XIV

SABRAZES ET BONNEL

Cette observation est la première en date recueillie par M. le Professeur Sabrazès.

En voici la relation clinique :

Un sujet algérien, H... (K.-B.), âgé de 21 ans, entre à l'Hôpital militaire Saint-Nicolas de Bordeaux, le 29 septembre 1927.

Depuis le 20 septembre de cette année même, cet homme se plaint d'une grande fatigue et de douleurs abdominales. Il a une diarrhée dysentérique. Des ganglions ont apparu dans toutes les régions accessibles.

C'est un homme pâle, aux muqueuses décolorées, amaigri. Il a de la fièvre (38° 4) et un pouls rapide (102).

On n'a pu relever dans ses antécédents que du paludisme ancien.

Nous remarquons un mauvais état des voies digestives : haleine fétide ; langue sèche, à enduit brunâtre ; amygdales tuméfiées ; abdomen météorisé, non douloureux à la palpation.

La rate déborde de deux travers de doigt l'arc costal. Elle donne en hauteur une matité de 18 centimètres.

Les ganglions sont peu douloureux au palper.

Le bord inférieur du foie n'est pas perceptible. Sa matité en avant s'étend sur une hauteur de 11 centimètres.

Les selles, au nombre de 5 à 6 par jour, sont très fétides, dysentériques.

L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle rien de particulier.

Au cœur, on perçoit un souffle systolique doux, aspiratif, superficiel, au foyer d'auscultation de l'orifice pulmonaire, souffle ne se propageant pas. La pression artérielle à l'oscillomètre de Pachon est de : Mx, 12; Mn, 7,5.

On procède à une série de recherches de laboratoire.

Dans les selles, ni amibes, ni bacilles dysentériques. Pas d'œufs d'helminthes. Dans le sang, pas d'hématozoaires; B.-W. négatif; de même, l'hémoculture en bouillon.

On note dans le sang beaucoup d'éléments blancs, de type lymphoïde, uninucléés, quelques-uns différenciés dans le sens de la myélopoïèse.

Cet homme n'a pas cessé d'avoir de la fièvre. Sa température a oscillé de 38°5 à 39-40 degrés, sans que la courbe ait été régulière ou typique, cela pendant les douze premiers jours de son hospitalisation.

La température est restée fébrile, sans dépasser 38°5-39 degrés, présentant toujours un caractère irrégulier. Le pouls oscillait de 110 à 120.

On a traité, sans succès, sa diarrhée sanglante, dysentérique. Elle ne fut pas modifiée jusqu'au 21 octobre, c'est-à-dire pendant vingt-trois jours. Durant ce laps de temps, la santé générale s'altéra progressivement. L'asthénie, l'anémie s'accrochèrent. Le teint devint terreux. Il se produisit des hémorragies gingivales. A ce moment, l'analyse hématologique donna les résultats suivants : hémoglobine, 55 %; globules rouges, 2.980.000 par millimètre cube; globules blancs, 8,500; leucocytes polynucléaires, 40; myélocytes et métamyélocytes neutro, 3; cellules lymphoïdes, 57 %. Présence de rares hématies nucléées. Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, irrétractibilité du caillot. Les plaquettes sanguines sont fort peu nombreuses.

En somme, on est en présence d'un cas d'anémie grave, sans beaucoup de globules blancs, mais avec de nombreuses cellules lymphoïdes et un caractère myéloïde.

On traite le malade par des préparations ferrugineuses.

Le 27 octobre 1927, une stomatite vient compliquer le cas. Elle ne tarde pas à prendre un caractère gangréneux. La muqueuse gingivo-palatine, depuis la dent de sagesse jusqu'au tiers moyen de la branche montante du maxillaire inférieur, est profondément ulcérée. On détache à la pince des lambeaux de muqueuse et de muscle ptérygoïdien sphacelés. La branche montante du maxillaire est à nu, mais le stylet ne donne pas sur l'os le bruit de séquestré.

Le 5 novembre, les régions temporales et géniennes du même côté sont envahies par un œdème dur. On pense à une suppuration ayant son point de départ dans la fosse ptérygo-maxillaire, ayant fusé à la fois vers la fosse temporale et vers la région génienne. Il s'élimine un volumineux fragment de tissu sphacélé dans la cavité buccale. Les régions déformées par l'œdème reprennent lentement leur aspect normal.

L'ulcération se comble de gros bourgeons charnus qui tendent à se rejoindre au-dessus de la surface dénudée.

Le 15 novembre, aux hémorragies gingivales du début s'ajoutent des épistaxis rebelles nécessitant un tamponnement. Les hémorragies persistent jusqu'à la fin de la maladie; elles ne cèdent qu'à de rares intervalles, ne s'accompagnant ni de purpura, ni de manifestations cutanées quelconques.

Le 30 novembre, de nouvelles recherches hématologiques précisent le diagnostic : hémoglobine, 30 %; globules rouges, 1.200.000 par millimètre cube; valeur globulaire, 14,12; globules blancs, 45.000 par millimètre cube; plaquettes très rares; caillot irrétrac-tile; anisocytose; poikilocytose; polychromatophilie; hématies nucléées rares (macroblastes et normoblastes). Rapports leucocytaires : cellules lymphoïdes (70 %) pour la plupart de grande taille, de type hémocytoblastique ou évoluées en myéloblaste : un bon nombre à noyau incisuré (Rieder), quelques-unes à corps d'Auer; myélocytes neutro, 1,5 p. 100; métamyélocytes, 3 p. 100; leucocytes polyneutro, 15 p. 100; leucocytes polyéosino, 0,2 p. 100; mastzellen, 0,3 p. 100, lymphocytes, 6 p. 100; grands mono, 4 p. 100.

A cette date, on constate des signes de déficience rénale et hépatique plus marquée : albuminurie, urobilinurie, coefficient de Maillard 9,1 p. 100. Le taux de l'acide urique et des corps xanthiques éliminés par l'urine est de 1 g. 55 pour l'acide urique, de 0 g. 06 pour les corps xanthiques par vingt-quatre heures.

La situation s'aggrave de plus en plus. L'anémie progresse, inaccessible aux médications employées.

Les tonicardiaques, l'adrénaline, l'urotropine, les agents anti-hémorragiques, l'emploi du benzène, restent inefficaces. La faiblesse extrême de cet homme et le degré de l'anémie contre-indiquaient la radiothérapie et ne permettaient pas d'espérer en l'efficacité de transfusions.

Bientôt l'œdème envahit les membres. La matité splénique s'étend sur une hauteur de 21 centimètres. Les ganglions ont conservé le volume qu'ils avaient dès le début de la maladie.

Le pouls atteint 130 à la minute. Le souffle anémique du foyer d'auscultation de l'artère pulmonaire a augmenté d'intensité. Des vomissements incoercibles empêchent toute alimentation. Le malade a succombé le 7 décembre 1927.

L'autopsie ne révèle rien d'anormal du côté de l'appareil respiratoire. Pas de tuberculose.

Le cœur pèse 340 grammes. Il est mou et pâle; aucune lésion valvulaire.

Le foie pèse 1.600 grammes. Il est uniformément augmenté de volume.

Le poids de la rate, qui est rose pâle, un peu molle, est de 620 grammes.

Les reins sont également pâles, de volume normal.

Les ganglions lymphatiques sont un peu partout hypertrophiés mais modérément. Ils ne sont pas ramollis.

La moelle osseuse est, sur divers os, rosée, et cela même dans les diaphyses.

Les segments des divers organes sont fixés au Bouin et au Zenker-formol.

En somme, syndrome de myélose aleucémique. Les auteurs font au point de vue cytologie deux constatations du plus haut intérêt :

1° l'existence d'enclaves cytoplasmiques d'origine nucléaire;

2° la présence simultanée de formations analogues à celles décrites sous le nom de corps d'Auer.

Les premières furent observées en assez grand nombre dans des cellules présentant des noyaux divisés en lobes par des scissures et un cytoplasma lymphoïde à granulations azurophiles détectables par le May-Giemsa. C'étaient des cellules du type Rieder. Le mécanisme de production de ces débris nucléaires pouvait se concevoir facilement par la présence de bourgeons formés aux dépens du noyau et libérés dans le protoplasma. Ces segments nucléaires, qui n'étaient sûrement pas des artefacts, offraient toutes les réactions de la substance nucléaire.

Les secondes, au nombre d'une ou deux par cellule, étaient des masses azurophiles colorées nettement en rouge par Giemsa ou May-Giemsa, le panchrome de Laveran. Ces masses azurophiles se trouvaient parfois accouplées deux à deux dans une vacuole, comme « des grains de grenade dans leurs logettes », et situées dans des cellules hémocytoblastiques ou myéloblastiques; elles correspondaient à des corps d'Auer.

D'où provenaient-ils ? D'un trouble de l'évolution du

cytoplasme au stade où les myéloblastes deviennent respectivement proneutrophiles et proéosinophiles, les granulations azurophiles des myéloblastes dont on voyait de nombreux échantillons dans ces préparations se rassemblant en une gangue informe, pour les constituer des restes d'un chondriome altéré.

Les auteurs ne peuvent se prononcer sûrement; cependant, ils peuvent affirmer une chose, à savoir que ces formations azurophiles sont nettement différentes des débris nucléaires, et qu'il n'y a pas d'identité de nature entre les deux.

PARLAVECCHIO ET ENRICO

Ces auteurs présentent un cas de leucémie myéloïde aiguë ayant duré quatre-vingt-sept jours et ayant évolué jusqu'au trente-huitième jour, comme une pyrexie du groupe typhique avec complication de cholécystite aiguë, ce qui rendait la similitude encore plus complète.

Il s'agit d'un individu jeune et robuste, sans antécédents personnels et familiaux, mais ayant séjourné longtemps dans une région fortement impaludée, chez lequel apparaît une pyrexie continue à type rémittant débutant par une légère angine catarrhale. On fait le diagnostic de fièvre typhoïde s'appuyant aussi sur un séro-diagnostic positif au 1/100 pour le para-B.

Le vingt-neuvième jour, cholécystite aiguë, pas de rate, pas de foie. Deux jours après, légère hémorragie gingivale spontanée. On questionne le malade sur des signes de diathèse hémorragique probable (il déclare n'avoir jamais saigné, mais qu'en tirant au fusil, le recul de l'arme lui cause toujours une ecchymose).

Les gingivorragies réapparaissent le trente-cinquième jour avec léger purpura sur la main gauche, on fait une formule sanguine, qui donne :

Hématies, 2.600.000;

Hémoglobine, 50 p. 100;

Valeur globulaire, 1,02 p. 100;

Leucocytes, 54.000, se dénombrant ainsi :

Hémocytoblastes, 64 p. 100;

Myéloblastes préneutrophiles, 20 p. 100;

Lymphocytes, 3 p. 100;

Monocytes, 1,5 p. 100;

Cellules de Rieder, 1 p. 100.

Erythroblastos orthochromatophiles, 0,50 p. 100;

Erythroblastos basophiles, 5 p. 100.

Cinq jours après, troisième angine à droite, suivi d'un noma à gauche.

Les signes s'aggravent, fièvre à 40 degrés. Sans grosse rate et gros foie. Mort dans le typhos, pas d'autopsie.

Les deux auteurs, par des numérations sérieées, observèrent des observations intéressantes de la formule sanguine.

Chute des hématies de 500.000 seulement, avec valeur globulaire constante (dès le début, plus grande que 1 [1,02]; à la fin, 1,08). Le taux de l'hémoglobine reste constant.

Par contre, les éléments blancs passèrent de 54.000 à 21.000, avec les variations suivantes : Baisse des hémocytoblastes de 64 à 43 p. 100, compensée par un accroissement de myéloblastes neutrophiles de 20 à 32 p. 100, et l'apparition de quelques formes plus évoluées, myélocytes neutrophiles.

Les monocytes s'élevèrent de 1,5 à 7 p. 100. Les lymphocytes ne varièrent pas, mais apparurent quelques lymphoblastes, 3 p. 100. Des prolymphocytes typiques et ne pouvant être confondus avec aucune autre sorte de cellule furent également notés.

Dans la série rouge : Les formes jeunes proérythroblastes, 11 p. 100; érythroblastes basophiles, 17 p. 100; érythroblastes orthochromatophiles, 0,50 p. 100, apparurent également, avec quelques mégalo blastes, des hématies basophiles dont quelques-unes à granulations basophiles.

Si nous citons ces variations, c'est autant pour éclairer l'histoire clinique qu'à cause des deux particularités suivantes :

1° Présence indiscutable des corps d'Auer dans des cellules de lignées blanches différentes (myéloblastes et lymphoblastes);

2° La constatation faite par les auteurs, de corps pouvant rappeler les corps d'Auer, dans les érythroblastes et dans les hématies, chose qui n'avait jamais été signalée.

Les hémocytoblastes décrits par Parlavecchio et Enrico (colorations M. G. G., Romanowski) sont typiques; ce sont toujours des cellules d'une taille d'environ 14 μ , avec un

noyau de 12 μ , globuleux, à réticulum fin, et 2 ou 3 nucléoles.

Typiques sont également les myéloblastes proneutrophiles avec leurs noyaux également globuleux, sans nucléole, leur protoplasma basophile contenant de rares granulations azurophiles.

Enfin, les auteurs mentionnent de grandes cellules avec noyau pourvu de 1 à 4 nucléoles, chromatine nucléaire constituant des filaments assez épais, séparés les uns des autres par des espaces clairs, un protoplasma basophile assez abondant, et sans granulations. Ils les envisagent comme étant des lymphocytes.

Les corps d'Auer qu'ils décrivent se présentent sous la forme de :

1° Bâtonnets rouge rubis (May-Grünwald, Giemsa) libres ou envacuolés, droits, courbes, incurvés, une extrémité plus large quelquefois, associés deux à deux parallèlement, une fois surmontés d'une grosse sphère colorée en rouge clair⁽¹⁾. L'un d'eux paraissait envacuolé dans le noyau « dans une raréfaction de la chromatine nucléaire ».

2° Des corpuscules sphériques irréguliers, de grandeurs variées, toujours rouge rubis, plus fréquemment libres qu'envacuolés, isolés ou assemblés, en grains de chapelets (6 à la file dans un cas), ou encore en rosette (4 à 5), ou deux à deux dans une vacuole, rappelant alors la configuration des grains du diphtérique colorés par le Neisser⁽²⁾.

La coloration de ces corps était plus intense que celle du noyau, ce qui se voyait nettement sur des préparations colorées insuffisamment, où le noyau apparaissait très clair et les corps très foncés.

Ces formations étaient surtout situées dans les hémocytoblastes et les myéloblastes proneutrophiles, moins abondantes dans les lymphoblastes. Dans une numération, les hématies apparurent vacuolisées, présentant des points rou-

(1) Auer, dans sa relation, a décrit de telles images, dont il donne d'ailleurs une figure.

(2) Pappenheim a bien étudié des aspects analogues (voir ses planches).

ges associés en chaîne (circonscrits dans une zone claire à contours indistincts). Les érythroblastes basophiles renfermaient aussi des bâtonnets plus petits et des petits points rouges libres ou envacuolés. A ce sujet, les auteurs disent : « Quelques globules rouges présentaient un ou deux petits bâtonnets plus courts que ceux contenus dans les éléments de la série blanche. Ces bâtonnets étaient de couleur rouge rubis, droits ou retournés en virgule. »

Les vacuoles contenant ces corps étaient bien distinctes des vacuoles dues à la dégénérescence que l'on observait d'une façon concomitante; il paraissait y avoir un rapport entre le nombre des corps et celui des vacuoles.

Les auteurs sont très prudents quant à l'interprétation des corps d'Auer; ils passent en revue successivement les opinions de leurs prédécesseurs. S'arrêtant peu à l'hypothèse de la nature parasitaire, ils rejettent la possibilité d'une analogie de nature avec les grains azurophiles, étant données les propriétés tinctoriales, de même qu'ils rejettent la possibilité de fragments nucléaires, en raison de la remarque citée plus haut, quant à la différence d'intensité de la coloration des noyaux et des corps d'Auer. En somme, ils ne se prononcent pas; ils citent l'observation de Ghiron, qui a rencontré dans un cas de leucémie lymphoblastique des corpuscules ovales mobiles contenus dans les lymphoblastes, bien visibles à l'ultramicroscope.

Quant à la nature des cellules, surtout de celles des lymphoblastes, il faut remarquer à juste titre qu'il y avait toutes les formes de transition, et en particulier dans la lignée mononucléée des prolymphocytes, dont l'aspect caractéristique ne peut donner lieu à aucune erreur d'interprétation. Remarquons encore que les figures et les microphotographies données par les auteurs sont explicites à ce sujet.

XVI

LONERO ET QUARANTA

Ces deux auteurs rencontrèrent les corps d'Auer dans quelques myélocytes, myéloblastes et hémocytoblastes d'un cas de leucémie aiguë grave et d'un cas de leucémie chronique myéloïde (1).

A part l'observation de Roth, jusque-là ces corps n'avaient été trouvés que dans la leucémie aiguë. C'est donc la première fois qu'ils sont observés dans une leucémie à évolution lente; on peut rapprocher ce cas de leucémie chronique myéloïde de celui qu'observeront quelques années plus tard Marcel Labbé, Boulin et Petresco.

Ces corps avaient la forme habituelle de granules, de bâtonnets, colorés en rouge pourpre et circonscrits dans de grosses vacuoles, quelquefois inclus directement dans le protoplasme.

Le travail de ces deux auteurs contient une bonne analyse d'observations antérieures, et des interprétations données jusqu'alors. Lonera et Quaranta, pour leur part, s'abstiennent de tout commentaire et de toute conclusion quant à la nature des corps d'Auer, mais ils insistent sur le fait qu'ayant inoculé le sang de deux leucémiques à des animaux de laboratoire, ils ont pu retrouver dans le sang d'un cobaye et d'un singe des vrais corps d'Auer. Ils en auraient vu également dans la rate et le sang d'un lapin injecté avec le sang d'une leucémie chronique, qualifiée par eux de myélose leucémique.

(1) On peut faire remarquer que, dans ce dernier cas, des hémocytoblastes se trouvaient en grand nombre.

XVII

DELLA TORRE

A l'occasion d'une observation des corps d'Auer, dans un cas de leucémie myéloïde aiguë typique, cet auteur a pu apporter une contribution très poussée en ce qui concerne l'étude de ceux-ci, et principalement leurs affinités colorantes. Il donne également dans une étude très complète tous les travaux antérieurs.

En modifiant certains procédés, il a obtenu des colorations que personne n'avait obtenues.

Par exemple, en fixant les lames à la chaleur, il est arrivé à les colorer par le bleu de Loeffler, et, en les fixant par l'alcool, à les colorer par l'éosine.

Il démontre qu'avec la coloration de Sabrazès (bleu de toluidine phéniquée), on peut colorer les grains azurophiles, tandis que les corps d'Auer ne le sont pas, ce qui pour lui serait un premier point établissant la différence de nature entre ces deux formations.

De plus, cet auteur insiste sur le fait qu'à la différence des granulations azurophiles, les corps d'Auer se dissolvent dans l'eau distillée et l'alcool acidifié, et se colorent avec l'éosine, ce qui l'incline à penser que ce seraient des masses granulaires d'hémoglobine se précipitant dans les cellules immatures.

Ajoutons encore que cet auteur a vu les corps d'Auer dans les frottis prélevés sur divers organes (rate, moelle).

XVIII

A. GRACIUNEANU, G. CALAB, O. BONCIU

Dans un cas de leucémie myélogène aiguë, ces auteurs ont trouvé les corps d'Auer, ou des formations semblant leur être analogues, dans la proportion de 42 p. 100 du nombre total des leucocytes.

Ils étaient présents seulement dans les hémohistioblastes, mais absents dans les leucocytes polynucléaires et les métamyélocytes. Or, l'examen des figures qu'ils en donnent, surtout dans leurs planches en couleurs, ne permet pas d'indiquer que ces cellules soient exactement correspondantes au type hémohistioblaste de Ferrata. Mais les formations représentées comme des corps d'Auer sur les mêmes planches et observées en si grand nombre dans ce cas, paraissent conformes par leurs caractères morphologiques et tinctoriaux aux descriptions classiques des corps d'Auer.

Les auteurs notent également un aspect anormal de la substance azurophile des leucocytes.

XIX

AIBARA, NAKASHIMA, YOSHIDA et INOUE

Parlant d'un cas de leucémie aiguë hémorragique à myéloblastes dans les préparations de laquelle cet auteur trouva des corps d'Auer, Aibara fit une étude d'ensemble très complète des corps d'Auer, surtout en ce qui concerne leurs affinités colorantes et leurs produits biologiques.

Il s'est appuyé pour cela sur les recherches anatomo-pathologiques faites sur son propre matériel et sur celui mis à sa disposition par Katsunuma; sur des expérimentations dans le domaine chimique portant sur les propriétés des colorants et leur relation avec les variations du pH, en se basant sur les travaux de Bethe et Pischinger, et enfin sur des expérimentations dans le domaine biologique, cultures et inoculations.

C'est par cet auteur que nous connaissons les travaux de Nakashima, qui a observé le premier au Japon et rapporté l'existence des corps d'Auer dans le sang d'un cas de leucémie aiguë à myéloblastes. Cet auteur pense qu'ils sont en rapport avec les altérations pathologiques des cellules leucémiques et que leur origine pourrait se trouver dans les altérations des granulations neutrophiles immatures.

C'est par lui que nous connaissons également l'observation de Yoshida, les constatant également dans un cas de leucémie aiguë à myéloblastes, et celle de Inoue, également dans un cas de leucémie aiguë. Ces deux auteurs n'ont fait que les signaler, sans expliquer leur nature et leur origine.

L'auteur rappelle que la concentration en ion H de la

solution colorante joue un grand rôle dans la coloration de certains éléments histologiques. Les tissus se colorent d'autant plus intensément que la réaction est alcaline, et d'autant plus faiblement que la réaction est acide, mais la diminution de coloration au fur et à mesure de l'acidification du milieu peut s'effectuer plus rapidement pour certains éléments, de sorte qu'on peut avoir *une coloration plus ou moins élective*.

L'auteur a recherché si les corps d'Auer pouvaient être révélés avec des colorants acides ou basiques, ces derniers étant établis par addition de substance tampon dont le pH était connu et mesuré.

Cette recherche a d'abord porté sur les colorants azur. Les corps d'Auer sont azurophiles. L'auteur a révisé et confirmé les données de ses prédécesseurs.

Si l'on réussit à colorer les corps d'Auer par des colorants basiques, la nature azurophile des corps d'Auer est indiscutablement démontrée. L'auteur, avec une solution contenant des substances tampon d'un pH de 6,8 - 7,0 - 7,2 - 7,3 - 7,4 - 7,6 - 7,8, étendit les colorants basiques suivants : bleu de méthylène, vert de méthyle, dahlia, pyronine et safranine. Il réussit ainsi à colorer les corps d'Auer, en portant l'optimum du pH entre 7,4 et 7,5. L'auteur explique le mécanisme de cette coloration, comme étant sous l'influence de l'ionisation de l'eau qui augmenterait colloïdochimiquement l'affinité des matières colorantes basiques.

Avec l'éosine, malgré l'addition de substances tampon, la coloration des corps d'Auer est négative.

Quant au triacide, les corps d'Auer se colorent par lui. Les données d'Auer, Pappenheim, Nakashima, Ishikawa, sont en accord entre elles. Ils sont donc neutrophiles.

Avec le May-Grünwald, les corps d'Auer sont représentés en rouge violacé.

L'éosine-hématoxyline d'Ehrlich, le Soudan-III, le Lugol, ne les colorent pas.

Aibara a réussi à colorer supravitalement les corps d'Auer par le vert de Janus et le rouge neutre.

Confirmant les résultats de Rosenthal et de Ishikawa, Aibara constate une réaction des oxydases positive pour les corps d'Auer.

Après fixation à l'alcool, l'imprégnation argentine de Uwatoko peut les révéler d'une façon hétérogène.

Le bleu de méthylène de Loeffler, le procédé de Gabbet et de Levaditi, ne réussissent pas à les colorer.

Aibara a également fait des recherches biologiques : Inoculation par 1 cm³ de sang dans le péritoine de 3 cobayes; 1 cm³ du même sang dans les veines d'un lapin.

Le sédiment urinaire du malade fut injecté dans le péritoine de 3 cobayes et la peau de 2 lapins.

L'auteur note que, malgré toutes ces précautions, on ne mit pas en évidence de corps d'Auer dans le sang de ces animaux, ni d'altération leucémique, à l'encontre de Lonero et Quaranta.

Les cultures sur milieux aérobies (agar et sang) et sur milieux anaérobies (agar et sang, bouillon de bile) furent aussi négatives.

S'appuyant sur les travaux d'Ishikawa, il les tient comme dérivant des grains azurophiles des myéloblastes au cours de l'accélération des processus protoplasmiques dans les leucémies aiguës; ils auraient pour lui une valeur diagnostique et seraient pathognomoniques des leucémies myéloïdes aiguës.

Ceci n'est pas sûr, car on les a observés au cours de leucémies chroniques ou marche ralentie (Lonero et Quaranta, Hittmair, Labbé).

M. LABBÉ. R. BOULIN ET M. PETRESCO

Le cas de leucémie aiguë présenté par eux est d'une durée un peu au-dessus de la normale pour cette dernière maladie; en effet, il s'agit d'une affection débutant par un syndrome anémique du type Biermer qui se transforme en un syndrome de leucémie typique par la suite.

Une femme de 32 ans entre pour anémie, asthénie, ayant présenté, un mois avant son admission à l'hôpital, des troubles digestifs (gastralgie, anorexie) avec état subfébrile et amaigrissement. Les antécédents dénotent sept ans auparavant une poussée d'anémie qui dura six mois; l'année d'après, métrorragies *post partum*, nouvelle poussée d'anémie; depuis, état général précaire. Actuellement, gros foie, augmenté de deux doigts, rate volumineuse (trois doigts) en dessous le bord inférieur du thorax, pâleur, pas de douleur à la percussion des os. Dents en bon état. Gorge et bouche normales. Par ailleurs, tout est normal. Température, 38 degrés.

Selles normales, pas de parasites, pas d'œuf de parasites. Rien dans les urines. Acide urique du sang, 0,057 p. 1.000. Formule sanguine :

Hémoglobine, 40 p. 100;

Valeur globulaire, 1,33.

	8 déc.	16 déc. Avant	16 déc. Après
Erythrocytes	1.000.560	1.090.000	1.300.000
Leucocytes	11.000	12.200	20.000
Hémocytoblastes	—	0 %	2 %
Hémohistioblastes	—	0 %	4 %
Myéloblastes	7 %	14 %	19 %
Myéloblastes avec corps d'Auer.	—	2 %	5 %
Promyélocytes neutrophiles ...	7 %	9 %	13 %
Myélocytes neutrophiles	6 %	5 %	8 %
Granulocytes à 2 segm. nucl...	50 %	30 %	22 %
Granulocytes à 3 segm. nucl...		20 %	17 %
Granulocytes à 4 segm. nucl...		5 %	2 %
Lymphocytes	29 %	15 %	8 %

Pour 100 leucocytes on trouve : mégaloblastes, 2; normoblastes, 4; normoblastes basophiles, 3; normoblastes polychromatophiles, 5; normoblastes acidophiles, 8. Beaucoup d'érythrocytes basophiles, polychromatophiles à granulations basophiles et corps de Jolly.

Les corps d'Auer se trouvaient dans les myéloblastes uniquement, dans la proportion de 2 à 3 p. 100 pour le sang circulant et de 5 p. 100 après spléno-contraction adrénalinique (16 déc.).

Ponction de la rate, hémohistoblastes, nombreux normoblastes, myélocytes, promyélocytes, et myéloblastes.

Temps de saignement, quatre minutes. Temps de coagulation, quatre minutes et demie.

La maladie évolue en sept mois, avec 9 cycles thermiques de douze à vingt jours; entre temps, apyrexie, bien-être, bon état général. A chaque clocher, pâleur, asthénie, angoisse.

Trois mois après son entrée à l'hôpital, stomatite gangréneuse, perforation de la joue, œdème.

Un mois après, les hématies étaient tombées à 480.000; l'hémoglobine à 10 p. 100. Par contre, les leucocytes s'élevaient à 33.000. Mort quelques jours après en apyrexie, 39 degrés.

Autopsie. — A la rate, deux infarctus, disparition de la pulpe et des corpuscules de Malpighi. Myéloblastes, myélocytes, rares érythrocytes.

Moelle osseuse pyoïde, rien que des mégaloblastes, nombreux prémyélocytes, cellules de Rieder.

Foie, nodules myéloblastiques dans les espaces portes, dégénérescence des éléments nobles.

Ce cas est intéressant par les particularités suivantes : La leucocytose a été surtout terminale (33.000); au début : 11.000. D'autre part, les cellules embryonnaires, myéloblastes, n'atteignaient qu'une petite proportion, 16 p. 100, alors qu'en règle générale elles sont plus élevées. Enfin, fait exceptionnel, la durée totale de la maladie fut de sept mois.

S'agit-il d'une leucémie myéloïde atypique dans sa durée ou bien d'une leucémie myéloïde chronique avec poussée aiguë ? Ou encore d'une anémie splénique avec myélémie en raison du taux extrêmement élevé des hématies nucléées, de l'anémie prépondérante, du faible degré de la leucocytose et de la longue durée de l'évolution ? Mais la fièvre, la sto-

matite gangréneuse terminale, les constatations histo-pathologiques, plaident en faveur de la leucémie.

Quant aux corps d'Auer, ce n'est pas la première fois qu'on les observe dans des processus hémopathiques à marche sub-aiguë ou chronique. Témoins, les cas de Roth et de Lonero et Quaranta.

SYDENSTRICKER ET PHINIZY

Il s'agit cette fois d'une leucémie à monocytes, avec présence de corps d'Auer. C'est le premier des deux cas de cette espèce que l'on connaisse actuellement.

La preuve de leucémie à monocytes repose sur des examens faits avec les colorations supravitales.

B... (L.), femme âgée de 74 ans. Maladie actuelle : Asthénie, œdème de l'oreille gauche et abcès du coccyx. Rougeole, scarlatine, oreillons, coqueluche durant l'enfance. Ses deux grossesses se sont terminées par des avortements spontanés au troisième mois. Souffre d'une pyorrhée depuis cinq ans. Mari mort de tuberculose pulmonaire. Malade depuis deux mois environ; à ce moment, a présenté des taches bleuâtres sur les cuisses et les jambes. Au dix-huitième jour, forte angine, hypertrophie ganglionnaire du côté droit. Cela évolue en trois jours. Vers le vingt-cinquième jour de la maladie, abcès du coccyx, et au trentième jour, fatigue extrême, dyspnée. Nouvelle poussée purpurique. Au quarante-neuvième jour, extraction d'une dent à la suite d'un accès aigu. On trouve un « abcès » suivi cinq jours après d'un œdème douloureux de la face empêchant l'audition à droite par occlusion du conduit auditif externe, puis furoncle dans la fosse axillaire droite.

A ce moment, admission à l'hôpital; pâleur frappante, dyspnée; température, 38 degrés; pouls, 100; purpura punctiforme sur le tronc et les cuisses, pétéchies anciennes et récentes. Pas d'ictère; œdème des chevilles.

Pavillon de l'oreille deux fois son volume normal. Audition gênée. Rien aux yeux ni au nez. La muqueuse buccale pâle; ulcération superficielle du palais; il manque plusieurs dents, quelques-unes cariées. Amygdales petites, pâles, sans pus. Ganglions cervicaux du côté droit; ganglions inguinaux un peu gros; pas d'adénopathie généralisée.

Souffle léger du cœur, foyer mitral; foie un peu gros, 4 centimètres sous le grill costal à la ligne mamelonnaire; pas de rate

palpable, mais percevable; œdème des petites lèvres, pertes jaunâtres. Sur le coccyx, furoncle. Purpura, œdème du membre inférieur, furoncle sous l'aisselle droite.

Examen du sang :

Hémoglobine, 55 p. 100 (Sahli);

Globules rouges, 2.690.000;

Globules blancs, 71.500.

V. G. = 0,9.

150.000 plaquettes (col. Jenner-Giemsa).

Polynéutrophiles, 2,7;

Polyéosino, 0,1;

Myélocytes, 0,2;

Myéloblastes, 0,2;

Lymphocytes, 11,4;

Monocytes, 81,8 p. 100;

Cellules immatures, 3,2.

Urines : Traces d'albumine. Rien dans les selles.

Crachats : Bacille de Koch négatif. Température, 37°2 et 40 degrés.

B.-W. + 2; Kahn +; Hinton +. Hémocultures stériles.

Le purpura s'aggrave. Pas de rate, pas de ganglions; l'anémie s'accentue, 900.000 hématies, délire, prostration. Mort quatre mois après le début de la maladie.

L'autopsie ne fut pas pratiquée; par subterfuge, on préleva un peu de rate, et de moelle osseuse; à cette occasion, on vit une rate doublée de volume.

L'anémie s'aggrave beaucoup durant la troisième semaine d'hospitalisation (cinquante-troisième jour de la maladie). Le nombre des leucocytes baisse rapidement à ce moment, de 71.500 à 12.000. La leucocytose fut très variable; au cours d'une numération, on voit 3.500 globules blancs seulement. Un mois après, 20.000; puis enfin hyperleucocytose terminale, 100.000. Le pourcentage total des monocytes varia entre 49 et 93 p. 100, avec des formes mûres et jeunes. Dans les derniers jours, le nombre des monocytes miniatures s'accrut; durant toute la maladie, il y eut neutropénie absolue et relative.

Pour qu'il n'y ait pas confusion entre les micromyéloblastes, on se servit de la réaction des oxydases et des colorations supravitales. On vit des érythrocytes phagocytés par les monocytes, surtout lors de l'accroissement des monocytes dans les derniers jours de la vie.

Les lymphocytes varièrent peu. Les myéloblastes et les myélocytes furent toujours présents, mais en petit nombre; ils étaient typiques. Cytoplasma étendu, fortement basophile, ovale, avec un noyau rond excentré et un réticulum grossier.

Examen histologique : La moelle osseuse présentait les mêmes cellules que le sang.

Les fragments de rate étaient trop petits pour qu'on puisse en déduire quelque chose. La peau montrait une infiltration du chorion.

L'auteur décrit les monocytes ainsi : La plupart, 35 p. 100, étaient de larges cellules de 12 à 20 μ de diamètre avec cytoplasma gris bleuâtre abondant, de fines granulations azurophiles irrégulières, et quelquefois des vacuoles.

Le noyau était pourpre (Jenner-Giemsa) et était muni d'un réticulum grossier avec condensation marginale de chromatine et pas de nucléole. Un petit nombre d'entre eux avaient un noyau plus large et coloré plutôt en violet; le réseau chromatinien était plus délié, et quelquefois on voyait un nucléole.

Enfin le reste, 65 p. 100 des monocytes, avait un noyau lobé avec un réticulum typique et pas de nucléoles.

Plusieurs de ces cellules, aussi bien la première variété que la deuxième, avaient un protoplasma irrégulier avec bourgeons périphériques.

Ces 3,2 p. 100 des cellules, rangées sous la dénomination « cellules immatures », se révélaient être de jeunes monocytes. C'étaient de grandes cellules de 15 à 40 μ , quelquefois rondes, ovales, avec des pseudopodes. Ce cytoplasma était abondant, spongieux, gris bleuâtre, plus basophile que celui des monocytes mûrs. Les granulations azurophiles étaient rares quand il y en avait, elles étaient massées près du noyau. Un certain nombre de ces cellules contenaient des corps d'Auer qui, parfois, semblaient se briser en granules.

Ce noyau était large, violet, globuleux et excentré, avec un réticulum extrêmement fin, qui donnait une apparence homogène différente du noyau uni des myéloblastes.

Les quelques rares neutrophiles ne montraient rien d'anor-

mal; les myéloblastes et myélocytes étaient typiques dans leurs formes et leurs réactions tinctorielles. Quant aux lymphocytes, ils étaient surtout de la petite variété.

Les oxydases (Goodpasture) montraient un résultat négatif pour 67 p. 100 des monocytes, et un résultat positif pour 33 p. 100; les quelques granules ayant réagi étaient peu nombreux et extrêmement petits.

Avec le rouge neutre, les cellules dénombrées sous le terme de monocytes réagissaient et montraient des grains juxta-nucléaires; les deux sortes de cellules, celles positives aux oxydases et celles négatives, présentaient une grande mobilité à la chaleur.

Les grandes cellules montraient des granulations grossières sans tendance à se rassembler, une mobilité marquée. De plus, il semblait qu'on puisse voir tous les types existant entre elles et les monocytes typiques. Elles correspondaient par leur taille, leur structure et leurs réactions colorantes dans les colorations fixées et les colorations vitales, aux hémohistoblastes de Ferrata. Les auteurs ont rangé également parmi les monocytes immatures, des cellules à cytoplasma gris-bleu pâle à noyau rond avec réticulum très grossier qui ne s'identifiaient pas par les colorations vitales.

Après avoir cité l'opinion de Naegeli classant les leucémies à monocytes dans les myéloses particulières, à cause de la présence des myéloblastes et des myélocytes dans les derniers stades de la maladie et avoir objecté qu'il était plus raisonnable de penser que l'intense prolifération monocyttaire mette en circulation un certain nombre de cellules de la moelle, Sydenstricker et Phinizy concluent du diagnostic de leucémie à monocytes, à cause de l'identification par les oxydases et les colorations supravitales.

Contentons-nous de dire que la maladie a eu plusieurs épisodes à allure infectieuse : furoncles, abcès, pouvant réaliser quelques fois une formule sanguine analogue. Quant à la réaction des oxydases, nous dirons ce que nous pensons sur sa valeur de critère en vue de définir exactement la nature myéloïde des cellules.

XXII

BRUNO

Cet auteur apporte une bonne contribution en ce qui concerne les méthodes de coloration des corps d'Auer.

Il a pu observer ces derniers au cours d'une leucémie myéloïde dont voici une brève relation.

Un homme de 56 ans, sans antécédents, se sentit soudain fatigué, frissons, état subfébrile. Un mois après, catarrhe banal du thorax et fièvre. Pas d'angine, pas de signes de diathèse hémorragique, mais léger amaigrissement et pâleur intense. Ganglions, rate et foie normaux. Urobilinurie. Bilirubinémie très basse.

Quelque temps après, apparition de quelques petites pétéchies et de plaques à contenu hématique sur la muqueuse de l'oropharynx. Température voisine de 39°5, signes d'anémie rapide. Mort vingt jours après. Pas de nécropsie.

Formule sanguine :

Globules rouges, 1.980.000;
Globules blancs, 15.250;
Hémoglobine, 8 (Sahli, 80);
Valeur globulaire, 1,18.
Polyneutrophiles, 7;
Myéloblastes, 7 p. 100;
Hémocytoblastes, 61 p. 100;
Myélocytes neutrophiles, 2 p. 100;
Métamyélocytes, 14 p. 100;
Lymphocytes, 9 p. 100.

Quelques corps d'Auer dans les myéloblastes.

Cette formule ne variera pas beaucoup pendant le cours de la maladie.

Délaissant l'hypothèse de l'origine parasitaire des corps d'Auer, Bruno cherche à établir leur nature chimique par les colorants.

D'abord, il rappelle les colorations employées jusqu'ici : Le Romanowski, le May-Grünwald-Giemsa et ses dérivés, qui sont les meilleurs pour découvrir les corps d'Auer; le Wright, le Leishman, le triacide d'Ehrlich, le violet de gentiane, la safranine, qui les colorent sans métachromasie. L'auteur rappelle que seul Della Torre les a colorés par le bleu de Loeffler (fixation à la chaleur), et avec l'éosine (fixation à l'alcool).

La fuchsine phéniquée, l'hématoxyline, le Soudan-III, le Grand, le bleu de toluidine phéniquée (Sabrazès), l'impression argentique de Levaditi, le Dominici, ne les colorent pas.

L'acide osmique, le lugol, ne les mettent pas non plus en évidence; toutefois, ils donnent la réaction des oxydases et des paroxydases.

Le vert de méthyle et la pyronine ne les colorent pas, ce qui exclurait leur relation avec les mitochondries.

L'auteur, en plus des colorations citées plus haut, a essayé toute la série des colorants suivants qui ont donné tous des résultats négatifs : carmin-aluné, carmin-boraté, vert de méthyle, bleu de méthylène polychrome, acide-picrico-fuchsiné (Benra) créso-fuchsine.

Par la coloration avec l'éosine, l'auteur a obtenu une légère teinte rosée. Par le Giemsa, il obtient de très bonnes préparations, dans lesquelles les corps d'Auer se colorent en rouge rubis et se révèlent avec leur disposition et leur morphologie caractéristique.

Bruno, pour ce qui est de leur interprétation, n'en donne aucune, mais il passe en revue toutes les opinions de ses prédécesseurs.

C'est ainsi qu'il fait remarquer que le manque d'affinités pour les substances nucléaires peut exclure l'idée que les corps d'Auer soient composés d'une substance nucléaire vraie et propre; toutefois, il convient que la question de savoir si cette substance peut, dans des conditions patho-

logiques déterminées, perdre l'affinité pour les colorants typiques reste à résoudre.

Cependant, pour ce qui est de l'hypothèse des corps d'Auer dérivant des substances azurophiles, l'auteur ne pense pas qu'elle soit exacte. Il se base à cet effet sur l'opinion de Pappenheim, qui fait remarquer qu'ils prennent les colorants basiques neutres, bleu crésyl et rouge neutre, d'une manière intense et sans métachromasie. S'appuyant d'une part sur les travaux récents de Longo, qui a observé les corps d'Auer en connexion avec le noyau et fait remarquer que le bord du noyau prend, avec le bleu de toluidine-Giemsa, la même teinte que les corps d'Auer; d'autre part, sur ceux de Della Torre, qui pense que les corps d'Auer ont leur origine dans des transformations de l'hémoglobine, l'auteur rejette leur azurophilie et la possibilité qu'ils puissent dériver des grains azurophiles.

Pas tout à fait complètement cependant, puisqu'il conclut ainsi, sans avoir donné d'interprétation personnelle : « On peut soutenir les hypothèses de formations dégénératrices protoplasmiques, d'altérations nucléaires ou de la substance azurophile, mais il faudrait les appuyer encore plus solidement par des examens histo-chimiques bien appropriés. »

Cet auteur espagnol trouva les corps d'Auer dans un cas de leucémie aiguë avec une certaine particularité affectant les myéloblastes, que nous mentionnerons également par la suite.

Son malade, âgé de 17 ans, eut d'abord une forte angine, fièvre et frissons intenses, avec extrêmes douleurs articulaires le troisième jour, accompagnées d'une tuméfaction des genoux, des coudes et des poignets. Cet état dura neuf jours, puis la fièvre céda peu à peu. Tout rentra dans l'ordre au bout de quatorze jours.

Le malade tenta de reprendre la vie normale, mais la fatigue et la pâleur croissantes le forcèrent à garder à nouveau le lit. Le médecin traitant l'envoie au laboratoire hématologique d'un dispensaire dans un état de grande faiblesse, avec dyspnée; il arrive soutenu par sa mère. Vu l'état du malade, on se borne à un examen rapide, qui met en évidence l'existence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie modérées, d'un purpura punctiforme disséminé sur tout le corps, surtout les jambes et les bras. Envoyé à la radiographie pour confirmer l'existence d'un souffle cardiaque, le malade a une syncope dont on a grand peine à se rendre maître. Reconduit chez lui, il meurt deux jours plus tard.

Examen du sang : Temps de saignement, huit minutes; signes du lacet +; signe de Hess +; temps de coagulation, neuf minutes; coagulation de type plasmatique; rapide sédimentation des hématies; caillots non rétractiles.

Hémoculture et inoculation au cobaye négatives.

Formule sanguine et numération leucocytaire :

Globules rouges, 900.000 par mm³;

Globules blancs, 19.000;

Hémoglobine, 19 p. 100 (Sahli);

Valeur globulaire, 19/18 = 1.

Myéloblastes	7 %	53 %
Promyélocytes	6 %	5 %
Myélocytes neutrophiles	3 %	3 %
Myélocytes éosinophiles	1 %	1 %
Polynucléaires neutrophiles..	9 %	7 %
Polynucléaires éosinophiles..	1 %	2 %
Lymphocytes	3 %	4 %
Monocytes	2 %	5 %
Cellules endothéliales	10 %	14 %
Cellules non identifiées	3 %	5 %

Dans la série rouge, poïkilocytose, anisocytose, anisochromie, quelques rares hématies basophiles, rares érythroblastes et normoblastes.

Elosegui observe des inclusions du type Auer dans 50 p. 100 des myéloblastes, et également dans 1 p. 100 des promyélocytes neutrophiles. Il rappelle qu'elles n'ont jamais été trouvées dans d'autres cellules que les myéloblastes; il croit apporter une donnée nouvelle en signalant leur présence dans les promyélocytes neutrophiles. Nous ferons remarquer à ce sujet que Parlavecchio et Enrico avaient déjà signalé ce fait.

Les corps d'Auer, vus par Elosegui, sont typiques : ce sont surtout des bâtonnets; mêmes colorations tinctoriales.

Se basant sur des figures de caryorhèse, dans lesquelles on voit des corps d'Auer joints à la masse principale par un pont de substance chromatique, il pense que les corps d'Auer ont une origine nucléaire. En raison de leur analogie avec les granulations azurophiles, il rappelle l'hypothèse suivant laquelle ils tireraient leur origine du matériel granuleux des myéloblastes lors de la maturation de ceux-ci au cours des atteintes infectieuses des organes hématopoïétiques.

Elosegui décrit encore de grandes cellules paraissant être de type endothélial à première vue, mais que l'auteur a con-

sidérées comme étant des myéloblastes altérés lors de l'exécution du frottis. Ces éléments, en effet, sont présents aux extrémités du frottis, ce qui est une condition suffisante pour qu'ils puissent être altérés lors de l'étalement de la goutte. Par le fait qu'ils contiennent des corps d'Auer, l'auteur les a considérés comme des myéloblastes altérés. Il donne une description très brève d'éléments à contours peu nets, avec un noyau chromatinien peu compact et coloré en rouge, ce qui ne permet pas de pouvoir avoir une idée précise de leur nature.

En somme, cet auteur confirme les allégations de Parla-vecchio et Enrico quant à la présence des corps d'Auer dans les promyélocytes neutrophiles.

XXIV

GOODWINN

A l'occasion d'une observation de leucémie aiguë myéloïde, dans laquelle il trouva des corps d'Auer, cet auteur apporta quelques précisions, relativement à leurs colorations, et la notion de leur existence possible dans tous les éléments de la série neutrophile.

C... (H.), 74 ans. Pas d'antécédents, sauf une pneumonie à 54 ans; envoyée à l'hématologiste à cause de sa pâleur, bien qu'il ne présentât pas d'autres signes cliniques. Bouche normale, pas de ganglions, foie non palpable, rate non percutable; température, 36°6. Tous les examens de laboratoire (sang et urine) négatifs.

Hématies, 2.980.000;
Globules blancs, 9.400;
Hémoglobine, 47 p, 100;
Plaquettes, 26.000 (1);
Glycémie, 1,14 par litre;
Urée, 0,45 par litre;
Créatinine, 0,019;
Cholestérol, 1,30.

Van den Bergh positif.

Hémoculture négative; température entre 36°5 et 37°; bon appétit. Il s'installe un ictère progressif suivi d'un œdème du côté droit de la face, et conjonctive hyperémiée. Œdème du pied et de la main droite. Ascite.

Trois jours après, le malade devient inconscient, son pouls arythmique; la température atteint 38°8, pour mourir après une maladie d'une durée totale d'un mois. Jamais de purpura, jamais d'hémorragies.

On ne put pratiquer l'autopsie.

(1) Ce nombre devait descendre à 12.500 dix jours après.

Le diagnostic de l'auteur fut celui de leucémie myéloïde aiguë, en raison de la formule sanguine, qui dénotait 9.400 éléments blancs au début et 35.950 à la mort, et dans laquelle il y avait prédominance des myéloblastes (de 78 à 94 p. 100), un petit pourcentage de formes de transitions et de neutrophiles, 1,9. La réaction des oxydases fut reconnue positive dans 84 à 90 p. 100 des cellules blanches. Quelques-uns de ces éléments sont désignés par l'auteur comme étant des hémohistioblastes typiques (au sens de Ferrata). Il en donne d'ailleurs la description suivante : « Noyau spongieux avec réseau chromatinien délicat formé de filaments chromatiniens entrelacés. Le noyau est le plus souvent unique ou double; quelquefois il montre des globules accessoires, et il contient un ou plusieurs nucléoles. Les contours cytoplasmiques sont souvent irréguliers, montrant fréquemment des projections pseudopodiques. Leur cytoplasme grisâtre (Wright) contient fréquemment quelques granulations azurophiles et des filaments. » Goodwinn observe ces cellules comme constituant les 0,4 à 4 p. 100 des éléments blancs. La moitié d'entre eux contenait des corps d'Auer.

Les myéloblastes apparaissaient comme des éléments de 10 à 20 μ de diamètre, avec un noyau large, dentelé parfois, coloré en rouge pourpre (Wright), et contenant un ou plusieurs nucléoles. Le protoplasma était bleu pâle.

A ce propos, il fait remarquer que, selon lui, ce sont ces cellules qui furent observées par les auteurs précédents, lorsque ces derniers décriront des corps d'Auer dans des lymphocytes. Ces formations étaient présentes dans le quart de la totalité de ces cellules (1).

L'auteur applique une technique qu'il ne mentionne d'ailleurs pas, colorant les globules rouges et laissant les globules blancs incolores, qui lui permet ainsi de voir des corps d'Auer dans les cellules blanches, sur la surface qu'au-

(1) Parmi ces myéloblastes contenant des corps d'Auer, 9,2 p. 100 étaient bien conservés; par contre, 1,31-2,6 p. 100 étaient en dégénérescence.

raient occupé les noyaux. Les corps d'Auer avaient une forme en bâtonnets dont la longueur était d'environ $8\ \mu$. Ils étaient colorés en rouge brillant (comme des cristaux, dit l'auteur). Dans ce cas, ils furent observés dans les hémohistioblastes, les myéloblastes, les myélocytes, les leucocytes polynucléaires neutrophiles, dans les cellules en dégénérescence de la série myélogène et peut-être dans un globule rouge. L'auteur, pour ce qui est de cette dernière observation, croit peut-être à la possibilité d'un artefact.

Goodwin fait la critique de cas d'Auer, de Pappenheim et Hirschfeld, Ottenberg, Isaac et Cobliner, de Naegeli, qui les décrivent comme étant présents dans les grands lymphocytes. Puis il mentionne les travaux où les auteurs les trouvèrent dans les myéloblastes et les cellules de transition de la série myélogène : soit ceux de Jochmann et Blühdorn, Roth, Chosrojeff, Thro, Ishikhawa, Richter, Sabrazès et Bonnel, Aibara, Craciuneanu, Calab et Bonciu, Labbé, Boulin et Petresco. Il cite l'opinion de Aibara, qui prétend que si l'on trouve les corps d'Auer dans le sang d'un leucémique, on est en droit d'affirmer la nature myéloïde aiguë du processus, à quoi il oppose l'observation récente de Sydenstricker et Phinizy, les ayant vus dans les monocytes d'un cas de leucémie à monocytes. Malgré tout, il reconnaît qu'en raison de l'extrême rareté de ces relations inhabituelles, on doit surtout penser à la leucémie myélogène quand on les trouve dans les frottis ou les tissus.

Ce travail apporte donc de nouvelles précisions dans l'étude des corps d'Auer. Il donne l'affirmation de leur existence dans toutes les cellules de la série neutrophile. Il établit encore que le pourcentage des corps d'Auer est en relation avec la quantité des myéloblastes dégénérés, et qu'on note leur persistance dans le plasma sanguin, après leur libération par les noyaux en dégénérescence.

Enfin Goodwin donne une nouvelle méthode de coloration sur frottis : on fait agir la solution alcoolique de Wright

pendant deux à trois minutes, mais en se gardant de l'addition habituelle d'eau apportée aux colorants.

C'est la deuxième fois que les auteurs mentionnent la possibilité de l'existence des corps d'Auer dans les cellules de la lignée rouge⁽¹⁾. Pour être complet, notons que l'auteur aurait établi une relation évidente entre la présence des corps d'Auer et la maturité des cellules dans lesquelles on les trouve; le pourcentage des corps d'Auer baisserait progressivement à mesure que les cellules avanceraient en âge et se différencieraient.

(1) Auer lui-même dans un érythrocyte (?) doué de mouvements amiboïdes, et Parlavecchio et Enrico dans des hématies.

HAWKSLEY

C'est la deuxième observation de leucémie à monocytes contenant des corps d'Auer existant dans la littérature; en raison de la rareté de celles-ci, nous en donnerons un exposé détaillé.

W... (R.), garçon âgé de 10 ans. Pâleur depuis dix-huit mois, augmentant dans les trois derniers mois. Diagnostic : Leucémie myélogène. Enfant normal, pâle. Pas d'hypertrophie du foie, de la rate, des ganglions. Pas de purpura. Bouche et gorges normales. Sang : Hématies, 2.000.000 à 3.000.000; hémoglobine, 52 p. 100; globules blancs, 10.000, constitués surtout par 95 p. 100 des cellules mononucléées.

Des examens répétés, des colorations supervitales au rouge neutre, au vert de Janus, révèlent que 75 p. 100 des éléments blancs étaient des monocytes et des promonocytes. Résultats confirmés par les colorations (Leishman) : 2 p. 100 de polynucléaires, quelques métamyélocytes et myélocytes, 20 p. 100 de lymphocytes.

Histoire clinique. — Le malade, traité par le foie (à la demande des parents), devint pâle, asthénisé, avec chute de ses hématies et de son hémoglobine, et accroissement concomitant des éléments blancs (20.000). Rate palpable à une ou deux reprises. Foie et ganglions s'hypertrophiant. Ponction sternale, examen par les colorations supervitales, Leishman, Jenner-Giemsa. Méthode panoptique de Pappenheim; on trouve les mêmes cellules que dans le sang.

Fièvre irrégulière durant tout le cours de la maladie. A la fin, hémorragies rétinienne. Mort par broncho-pneumonie intercurrente après trois mois d'hospitalisation.

Autopsie. — Pas d'hypertrophie ganglionnaire. Quelques pétéchies sous-pleurales. OEdème des bases. Plages de broncho-pneumo-

nie. Dans le péricarde, quelques centimètres cubes d'un liquide hémorragique. Myocarde pâle, mais normal. Foie pâle, légèrement verdâtre. Rate normale, mais molle et pâle. Estomac : hémorragies pétéchiales. A l'histologie, Zenker-formol-paraffine-hématoxyliné-éosine, Leishman.

Foie : Dégénérescence graisseuse avancée, surtout centrolobulaire. Cellules de Küpffer en voie de mobilisation, histiocytes.

Rate : Corps de Malpighi petits. Quelques monocytes, des histiocytes, lymphocytes. Quelques globules rouges à granulations basophiles et nucléées, amas d'érythrocytes. Erythrophagocytose dans les cellules spléniques.

Sidérose.

Néphrite tubulaire.

Ganglions lymphatiques, petits paquets de lymphocytes, de cellules endothéliales, de monocytes, qui bouleversent la structure de la glande. Sinus oblitérés.

Moelle osseuse (fémur) remplacée par des cellules monocytiques et des histiocytes, peu de cellules myéloïdes, pas de mégacaryocytes.

Ces résultats portaient sur 50 formules sanguines.

Les corps d'Auer furent observés dans 2 p. 100 du nombre total des cellules blanches. Ils ne différaient pas des descriptions originales. L'auteur note leur réfringence à l'occasion des examens à frais. En général, il n'en vit qu'un par cellule. Ils étaient colorés en rouge par le Leishman.

Voici quelles sont les propres paroles de l'auteur pour ce qui touche à la réaction des oxydases :

« L'ensemble des cellules leucémiques avait une réaction oxydasique faiblement positive; ces corps ne réagissaient pas à cette méthode, bien que les autres observateurs rapportent ce fait dans des cas de leucémie myélogène ou de leucémie aiguë. »

Quant aux cellules où ils furent trouvés, l'auteur affirme leur nature monocytaire. D'abord par leurs caractères morphologiques : Noyau rond ou ovale avec un ou plusieurs nucléoles, avec nucléoplasme moucheté d'amas chromatiniens, et avec un cytoplasme bleu sombre présentant souvent une surface aérolaire plus claire adjacente au noyau.

Nature encore établie par les mouvements amiboïdes observés à l'état frais et par les caractères tinctoriaux : Rosettes rouges visibles avec le rouge neutre, couleur typique de leur chromatine, et distribution caractéristique des mitochondries. Toutes caractéristiques propres aux monocytes.

On peut noter également, pour renforcer cette affirmation, la présence de toutes les formes de passage entre les monoblastes et les monocytes typiques.

Dans les frottis de moelle, même aspect cellulaire. Les corps d'Auer pouvaient y être révélés dans un petit nombre de cellules.

L'auteur fait remarquer qu'il est possible que les cellules contenant les corps d'Auer ne soient pas uniquement des myéloblastes. Il rappelle le cas de Clough, qui observa des bâtonnets colorés en rouge dans le cytoplasme de cellules monocytaires, mais qui ne put affirmer s'il s'agissait de corps d'Auer; la constatation de Lévine, qui, dans une série de leucémies à monocytes, vit une fois des bâtonnets de nature similaire dans les cellules de Küpffer du foie et dans quelques cellules spléniques. Enfin l'observation de Sydenstricker et Phinzy, qui les observèrent nettement dans un cas de leucémie à monocytes étudié par des colorations supravitales et confirmés par des trouvailles d'autopsie.

Quant à leur interprétation, il conclut à l'absence d'explications satisfaisantes, et fait remarquer qu'il serait inexact que l'on puisse affirmer, ainsi que le prétend Aibera, la nature myéloïde du processus dans lequel on les observe.

Ces cas de leucémies à monocytes sont difficiles à interpréter, car il y a des épisodes, au cours des leucémies aiguës, qui sont des épisodes d'allure réticuloïde dérivés du tissu réticulo-endothélial de la moelle⁽¹⁾. C'est pourquoi il faut voir quelles sont les autres cellules qui les accompagnent, car ces épisodes, d'origine réticuloïde, peuvent faire croire quelquefois à une leucémie purement myélocytaire.

(1) Sabrazès et Saric, Angines lymphomonocytaires. Agranulocytoses. Leucémies. Leucopénies. Masson, édit., Paris, 1933.

**DEUX OBSERVATIONS INEDITES
DE LEUCEMIE MYELOIDE A MARCHE RAPIDE
AVEC PRESENCE DE CORPS D'AUER**

*Leucémie myéloïde à marche rapide
avec présence de corps d'Auer.*

(Observation due à M. le Professeur J. SABRAZÈS.)

Un homme, F..., âgé de 46 ans, nous est adressé par M. le Professeur agrégé Bénéch, le 30 juin 1932. Il est originaire de la Gironde.

En février 1931, ce malade a eu, dit-il, une crise de foie. Son médecin pensa à une colique hépatique, attendu qu'en 1929 cet homme avait été soigné pour une lithiasse biliaire. Notre confrère trouva que la rate était augmentée de volume. F... resta alité durant quinze jours. Troisième crise le 17 mai 1932. Sa température accusait de la fièvre (38° 2-38° 4). Cette fièvre continue fit croire à du paludisme. D'autre part, une radioscopie, précisant l'existence d'une augmentation de volume de la rate, incita les confrères qui suivaient le malade à prescrire de la quinine, qui s'avéra impuissante à juguler la fièvre.

C'est dans ces conditions que notre collègue, le Professeur agrégé Bénéch, fut appelé à examiner cet homme. Il le considéra comme probablement atteint de leucémie, et nous écrivit une lettre dont nous détachons les renseignements essentiels : « Grosse rate, gros foie; ganglions assez volumineux dans les deux aines et dans le creux axillaire gauche. Cet homme a eu récemment des épistaxis graves. Il a beaucoup maigri et se sent très affaibli. Mon diagnostic clinique est celui de leucémie. J'ai porté un pronostic très défavorable. »

Voici ce que nous apprenaient les commémoratifs. F... avait eu, à 17 ans, une pneumonie et une fièvre typhoïde. Il ne mentionnait rien autre de notable avant cette détermination pathologique, qui fut grave, mais dont il se remit. Depuis son enfance, il saignait

facilement du nez. Il s'enrhumait à chaque changement de saison. Sa mère, qui a eu une pleurite, saignait aussi plus souvent qu'un sujet normal. Deux frères morts à la guerre ne présentaient pas de tendances aux hémorragies. Avant la guerre, vers l'âge de 29 ans, il avait eu une colique hépatique. Pendant la guerre de 1914, mobilisé dans le service armé, il ne fut libéré qu'en 1918. On ne le vaccina pas contre la typhoïde et les paratyphoïdes parce que, nous dit-il, on avait constaté quelque chose d'anormal dans l'urine. Il eut, au cours des hostilités, un embarras gastrique fébrile qui le tint un mois à l'hôpital. Il eut aussi des saignements de nez. L'un d'eux dura une demi-heure. Pas de blessure de guerre. Pas de séjour hors de France. Il n'a pas été question pour lui ni de paludisme ni de dysenterie pendant les hostilités.

Après la guerre, F... revient chez lui. Il a une santé florissante jusqu'en 1926. Il pesait 93 kilos. En 1926, il eut, à son dire, une névralgie du rein gauche; les urines étaient de couleur très foncée.

Etat actuel, le 30 juin 1932 :

Homme amaigri, au teint terreux, profondément asthénisé. Il se plaint d'avoir des vertiges. Langue un peu saburrale. Pouls, 96.

Le 29 juin 1932, M. le Docteur Gaignerot procède à une radioscopie du cœur. Il constate un gros cœur droit dilaté, et pour ainsi dire couché sur l'estomac.

L'examen de l'estomac lui montre des contractions fortes. L'organe est abaissé de trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic. L'évacuation de l'estomac est cependant rapide.

Ganglions de petit volume (haricots, olives, noisettes) dans les régions déjà mentionnées au début.

Enorme rate, voisine par son bord inférieur du petit bassin, atteignant la fosse iliaque gauche et débordant la ligne médiane en avant. Sternum douloureux à la pression.

Sang pâle, terne. Le taux de l'hémoglobine colorimétriquement est de 70 p. 100.

Nombre de globules rouges, 4.200.000 par millimètre cube.

Valeur globulaire, 0,83.

Nombre des globules blancs, 150.000 par millimètre cube.

Voici ce que nous apprend l'analyse hématologique de préparations colorées par May-Grünwald-Giemsa : Il s'agit d'une de ces leucémies à prédominance hémocytoblastique et myéloblastique du type désigné par nous sous le nom de leucémie myéloïde à marche rapide.

Il existe dans ces préparations des cellules de grandes dimensions répondant tout à fait à la morphologie des hémocytoblastes à noyau finement réticulé, ponctué de 2 à 4 nucléoles colorés en

bleu. D'autres cellules lymphoïdes sont du type leucoblaste ayant la morphologie cytoplasmique des hémocyto blasts sans granulations azurophiles, et un noyau d'hémocyto blaste mais parfois non nucléolé évolué dans le sens myéloblaste, mais sans qu'il y ait dans le cytoplasme des granulations azurophiles. Il convient de signaler l'anisocytose de ces cellules. La plupart sont de grandes dimensions 16-18, d'autres de plus petit diamètre. Nous comptons aussi un certain nombre de myéloblastes proneutrophiles et proéosinophiles à granulations azurophiles d'un rouge tirant légèrement sur le violet rouge.

Les colorations May-Giemsa révèlent la présence de corps d'Auer. Nous en avons rencontré trois en moyenne par préparation parcourue; ce sont des sortes de bâtonnets dans le cytoplasme, colorés uniformément en rouge par May-Giemsa, rappelant la forme et la teinte d'un bacille tuberculeux coloré par le Ziehl. Nous n'en avons rencontré qu'un seul par cellule. Leurs extrémités sont mousses, quelquefois un peu effilées. Ils côtoient le noyau. Plus rarement, ils peuvent lui être perpendiculaires.

Ce sont dans les cellules intermédiaires aux hémocyto blasts et aux myéloblastes, dans ces cellules pathologiques, anormales, dites leucoblastes, à noyau plus ou moins évolué vers le myéloblaste, noyau qui ne montre habituellement plus de nucléoles, noyau susceptible d'être encore plus voisin des myéloblastes par sa chromatine et son réseau nucléaire plus compact qu'on rencontre ces corps d'Auer. Dans les leucoblastes qui contenaient un corps d'Auer, nous n'avons pas toujours rencontré de vacuoles ni de granulations azurophiles. Le corps d'Auer était nettement azurophile. Dans un petit nombre de myéloblastes proneutrophiles, nous avons mis en évidence un corps d'Auer en bâtonnet.

Voici les autres particularités notées dans ce cas : Les polynucléaires sont relativement peu nombreux et de petit diamètre; quelques-uns sont en nucléoschisis. Les éosinophiles n'abondent pas non plus. Mastzellen plus nombreuses que normalement. Voici, du reste, un pourcentage des divers éléments blancs : Hémocyto blasts, 12; leucoblastes, 10; cellules de Rieder, 3; myéloblastes proneutrophiles, 11; myéloblastes proéosinophiles, 4; promyélocytes neutrophiles, 2; promyélocytes éosinophiles, 1; myélocytes neutrophiles, 3; myélocytes éosinophiles, 2; polynucléaires neutrophiles, 4; polynucléaires éosinophiles, 4; mastmyélocytes, 1; mastzellen, 3.

Anisocytose des globules rouges. On trouve aisément des hématies polychromatophiles et des globules rouges nucléés normoblastiques.

Les plaquettes sanguines sont inégales et de nombre à peu près normal.

Pas d'hématozoaires.

L'analyse du suc gastrique après repas d'épreuve d'Ewald a montré (Professeur Denigès) l'absence d'acide chlorhydrique libre, un excès d'acide chlorhydrique combiné, de l'hyperchlorurie, des traces d'acide lactique, une forte hyperpepsie.

L'urine ne contenait ni albumine, ni glucose, ni pigments. Chlorures, 8 grammes. Urée, 20 grammes. Phosphates, 1 g. 80 par litre. Sulfates, 1 g. 75 par litre. Taux de l'acide urique, 0 g. 48 par litre. Indican normal. Excès de scatol. Le malade n'a pas tardé à succomber.

Ainsi, chez un homme de 46 ans, évolution en quelques mois d'une leucémie myéloïde à marche rapide, leucémie fébrile myéloblastique, leucoblastique, hémocytoblastique, révélant des corps d'Auer dans un certain nombre de leucoblastes et de myéloblastes.

Cette leucémie s'est manifestée par de la fièvre continue à 38 degrés environ, par une augmentation de volume du foie, de la rate, des ganglions; de la douleur à la pression du sternum, cela chez un homme présentant des épistaxis liées à une angiomatose familiale probable. Les antécédents nous apprenaient que la mère avait eu une pleurésie sèche, que lui-même s'enrhumait aux changements de saison, avait eu une pneumonie, une fièvre typhoïde à 17 ans, un embarras gastrique vers 31 ans, une colique hépatique à 43 ans, époque durant laquelle il pesait 95 kilos; des douleurs rénales avec émission d'urines foncées.

Comme chez beaucoup de leucémiques, nous trouvons donc, chez cet homme, un passé assez chargé en incidents pathologiques.

La présence de corps d'Auer dans des leucoblastes et myéloblastes au cours d'une leucémie myéloïde à marche rapide est donc ici à signaler.

Leucémie myéloïde aiguë. Corps d'Auer dans des leucoblastes et myéloblastes.

(Observation due au Professeur J. SABRAZÈS.)

Une femme, âgée de 32 ans, a des signes d'amygdalite sans points blancs ni fausses membranes, dans les premiers jours du mois de mai 1932. Elle s'affaiblit, maigrit, a de la fièvre et présente un syndrome de purpura.

M. le Docteur Torlais, de la Rochelle, que nous remercions ici des renseignements cliniques sur l'évolution de la maladie, nous

l'adresse le 9 juin. La maladie avait débuté vers la première semaine de mai.

Les *antécédents personnels* nous apprenaient que cette malade avait été atteinte d'un mal de Pott intéressant la 3^e vertèbre lombaire, à l'âge de 23 ans. Immobilisée pendant près d'un an dans un corset plâtré, la guérison s'opéra et se maintint. Le mariage fut autorisé. Deux enfants naquirent. Ils sont bien portants. Le mari est également en bonne santé. L'immobilisation et la suralimentation aboutirent à une augmentation de poids considérable (27 kilos). La malade fut traitée par des lécithines de l'œuf et de la cholestérine pendant des mois, par des cachets d'opocalcium et de nombreuses injections strychno-arséniées (une centaine), les derniers il y a sept ans.

Elle a eu deux enfants. Les couches ont été normales. Elle se sentait fatiguée et se plaignait de somnolence.

Elle n'accusait pas de tendance à saigner antérieurement à la maladie actuelle.

Du côté des antécédents familiaux, nous relevons les renseignements suivants : Le père est mort à 85 ans. La mère est âgée de 55 ans et se porte bien. Une sœur, âgée de 33 ans, saigne fréquemment du nez, et cela depuis son enfance.

C'est le 31 mai 1932 que la malade s'est présentée à M. le Docteur Torlais. Elle était atteinte de purpura aigu. L'apparition de ce purpura suivit de très près une angine.

Le teint blafard, la décoloration de la peau, des conjonctives, des gencives; une fatigue allant jusqu'aux défaillances; des pétéchies et des suffusions sanguines sur la face antérieure du thorax, sur les cuisses et les jambes, toutes ces constatations annonçaient une maladie grave. Les amygdales, les gencives tuméfiées, douloureuses, saignant au moindre contact, étaient le siège de suffusions sanguines. Au niveau de la sertissure des incisives supérieures, la gencive était sphacélée, verdâtre, sur une zone ayant le volume d'un haricot, zone horriblement putride. La mastication se trouvait de ce chef fort gênée. L'appétit était conservé; langue saburrale. Le foie débordait de deux travers de doigt l'arc costal. La rate, tout d'abord ni palpable ni percutable, dépassait, huit jours après, de deux travers de doigt le rebord costal; elle était facilement palpable.

Pas de constipation. Somnolence après les repas. Du côté de l'appareil respiratoire, on notait de la toux sans expectoration et une obscurité de la base droite, sans signes liquidien.

Pas de modifications cardio-aortiques. Tension artérielle auscultatoire : Mx, 13; Mn, 9,5.

Les dernières règles avaient été normales.

Une analyse de l'urine du 3 juin ne montrait ni sucre ni albumine. Les particularités à retenir étaient les suivantes : Diminution de l'acidité phosphorique par rapport à l'urée; excès notable de l'urobiline; très nombreux cristaux d'acide urique dans le dépôt.

La malade se plaignait de douleurs articulaires, surtout au niveau des hanches, des genoux, et principalement des coudes. Pas de gonflement, mais douleurs à la pression. Nous pratiquons l'examen du sang : Hémoglobine, 20 p. 100; globules rouges, 2.800.000 par millimètre cube; valeur globulaire, 0,35; globules blancs, 106.960 par millimètre cube. Plaquettes, 2.000 à 3.000, de volume très inégal. Les préparations de sang colorées par May-Grünwald-Giemsa montrent une proportion élevée d'hémocytoblastes et de leucoblastes de grandes dimensions. Nous décelons la présence de corps d'Auer en bâtonnets colorés en rouge par le bleu azur du Giemsa, corps d'Auer envacuolés dans le cytoplasme; généralement, un seul par cellule, et, habituellement, sans granulations azurophiles dans le cytoplasme de la cellule qui contient ce corps d'Auer. Les corps d'Auer sont ou bien dirigés dans le cytoplasme suivant le contour du noyau, à une certaine distance de lui, ou bien, plus rarement, obliques ou perpendiculaires au noyau.

Nous avons rencontré dans une cellule lymphoïde dont le noyau était en caryorrhexie une grosse vacuole contenant un corps azurophile plus trapu, ayant une forme en brioche.

Les corps d'Auer sont rares dans les préparations. Nous en avons dessiné quatre pour indiquer leurs positions différentes et leur aspect variable. Il s'agit, dans ce cas, d'une leucémie aiguë, surtout hémocytoblastique et leucoblastique, avec peu de myéloblastes bien évolués. Présence de quelques cellules de Rieder et de quelques Mastzellen en granulolyse. La plupart des cellules de ce sang ne donnaient pas la réaction des peroxydases, qui ne se révélait que dans les polynucléaires neutrophiles, fort rares, et à l'état de rudiment dans quelques myéloblastes. Nous n'avons pas vu de corps d'Auer donnant cette réaction.

Voici, du reste, le relevé de nos constatations sur ce point :

On voit des cellules lymphoïdes, sans nucléoles, avec un liséré cytoplasmique mince, et de taille inégale.

Des leucoblastes voisins de la morphologie des hémocytoblastes n'ont pas de réaction oxydasique positive. En effet, la réaction des oxydases exige, pour être positive, des cellules assez différenciées dans la lignée myéloïde; on ne la trouve pas dans les hémocytoblastes et les leucoblastes. Le diagnostic se fait alors par quelques myéloblastes à granulations azurophiles.

Les cellules à vacuoles, sans être très nombreuses, sont assez fréquentes, jusqu'à 3 dans un seul champ. Réaction des oxydases négative dans ces cellules.

Il faut chercher longtemps pour trouver une cellule lymphoïde donnant quelques grains colorés en vert (1 ou 2 grains). Quelquefois le liséré cytoplasmique de ces cellules leucoblastiques est un peu plus large (tendance à la morphologie des cellules de Turk), avec un peu plus de polychromasie nucléo-cytoplasmique et pas de nucléoles.

Rarissimes myélocytes dans ce sang.

Très peu de plaquettes. En parcourant longuement une préparation, nous avons trouvé 3 globules rouges nucléées du type normoblaste.

La proportion des éléments était la suivante :

Hémocytoblastes, 32;
Leucoblastes, 47;
Cellules de Rieder, 44;
Myéloblastes proneutrophiles, 2;
Polynucléaires neutrophiles, 1;
Mastzellen, 3.

Le nombre élevé des éléments blancs, la nature des cellules, la présence des corps d'Auer, permettent de conclure à une leucémie aiguë hémocytoblastique et leucoblastique avec énorme leucopénie des polynucléaires neutrophiles et absence d'éosinophiles. Le pronostic fut considéré comme fatal à très brève échéance.

Notre diagnostic et notre pronostic surprirent des confrères appelés auprès de la malade, ainsi que la famille, qui ne pouvaient pas croire à la gravité de cette situation. Or, une semaine après, la malade succombait. Voici la suite de l'observation :

Le jour de la venue de la malade à Bordeaux, le 9 juin, elle avait eu du délire, réclamant l'achat de lainages pour se couvrir, etc. Elle ne reconnaissait plus les lieux où elle se trouvait. Elle avait pu se rendre toutefois à pied de son hôtel à notre cabinet.

Le 10 juin, à 17 heures, l'asthénie s'accuse; l'anémie se traduit par « un masque de cire ». Large ecchymose sur la paupière inférieure droite; une autre, large comme un grain de maïs, sur la cuisse droite. Appétit conservé.

Les règles, apparues la veille, sont profuses.

La température était, le 10 juin, de 37 degrés, l'après-midi (température rectale). Pouls, 120.

La malade, alitée, reçoit de l'hémostyl, du chlorure de calcium, des extraits de foie, un régime riche en corps gras et œufs.

Le 11, température à 37°7 le matin, 37°4 l'après-midi. Règles surabondantes; fuliginosités des gencives et des lèvres. Pouls, 120. Foie moins douloureux. Auto-hémothérapie à 5 cm³.

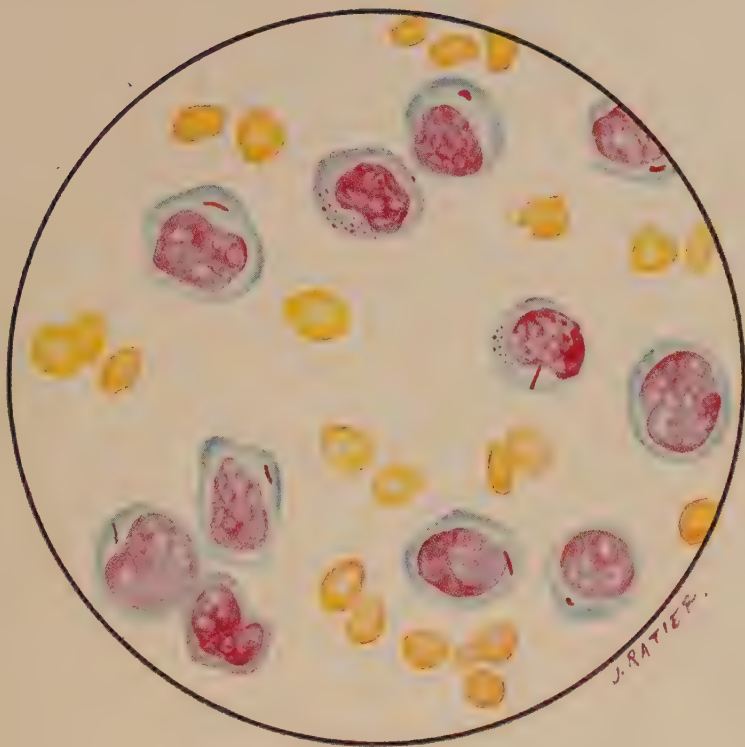
Le 12, température à 37°2 le matin, 39°3 l'après-midi. Pouls, 130. Hémorragies. Recrudescence du purpura au thorax. Menaces de syncope. Isosérothérapie (10 cm³).

Le 13, température du matin à 36°2; dans l'après-midi, à 36°8. Pouls, 130. Souffle diastolique au foyer d'auscultation de l'orifice aortique. Délire; confusion mentale, oubli des faits récents, méconnaissance de l'entourage, euphorie. Isosérothérapie (10 cm³).

Le 14, température à 37°4 le matin, 39°1 l'après-midi, dyspnée (30 respirations à la minute). Pouls, 160. Impossibilité de s'asseoir sur le lit. Injections sous-cutanées de sparto-camphre. Pandiculations des membres. Mort à 8 h. 30 le lendemain.

Ce cas est une forme plus aiguë que celui du précédent malade.

Il s'agit d'une leucémie aiguë hémocytoblastique et leucoblastique avec syndrome de purpura hémorragique. La durée a été d'un mois. Les tendances sphacéliques des muqueuses, le très haut degré de raréfaction des polynucléaires, pouvaient faire penser à une agranulocytose, mais il n'y avait pas leucopénie. La présence des corps d'Auer dans les leucoblastes est à considérer. Les différences de forme et de position dans ces cellules anormales, les leucoblastes, cellules qui représentent des myéloblastes abortifs (voir J. Sabrazès, 3^e volume du *Traité du sang*, Baillière, 1932) sont à retenir. L'azurophilie de ces corps d'Auer était incontestable. Le corps apparaissait dans des cellules anormales à potentiel myéloblastique n'aboutissant pas.



Dans la partie supérieure de la préparation, groupe de 2 cellules; un leucoblaste, et un myéloblaste proneutrophile avec noyau myélocytaire, granulations azurophiles dans le cytoplasma, pas de granulations neutrophiles. Le leucoblaste contient un corps d'Auer envacuolé, petit, trapu.

En dessous, toujours à gauche, cellule lymphoïde à noyau nucléolé, noyau dont la morphologie tend vers celle du noyau myélocytaire malgré la présence de nucléoles. Corps d'Auer envacuolé.

En bas, à gauche, groupe de 3 cellules, 2 leucoblastes : 1 à noyau spongoïde, un peu incisuré, avec corps d'Auer libre dans le protoplasma. Le 2^e présente un noyau un peu accidenté sans nucléole. Corps d'Auer.

Le 3^e, à noyau un peu spongoïde incisuré, sans nucléole, ni granulations azurophiles, ne contenant pas de corps d'Auer.

En haut, à droite, leucoblaste avec corps d'Auer. Au-dessous, leucoblaste avec corps d'Auer perpendiculaire au noyau et quelques granulations azurophiles. A côté, cellule type Rieder.

Au-dessous, 2 leucoblastes à noyau spongoïde avec corps d'Auer.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CRITIQUE DES CORPS D'AUER

MORPHOLOGIE DES CORPS D'AUER

A. — *Grandeur et forme.*

De l'analyse des travaux publiés sur les corps d'Auer, il ressort que les observateurs les ont décrits sous un certain polymorphisme; néanmoins, on peut distinguer les trois modalités suivantes :

- a) les bâtonnets;
- b) les grains;
- c) les formes corpusculaires.

a) LES BATONNETS.

C'est la variété la plus communément observée. Ce sont des bâtonnets réfringents, parfois d'aspect cristalloïde (Goodwin), de nature homogène le plus souvent, mais pouvant offrir une structure nodulaire (Pappenheim).

Leur longueur varie entre $1\ \mu$ et $6\ \mu$ en moyenne, les plus grands atteignant $8\ \mu$ (Goodwin), leur épaisseur est de $0\ \mu\ 2$ à $1\ \mu\ 5$ (Pittaluga). Parfois trapus ou filamenteux (Roth, Chosrojeff), présentant des extrémités effilées, plus rarement à section nette.

Les associations les plus diverses sont rencontrées : en U, en V, en L, en +, deux à trois en parallèle (Auer). Habituellement isolés, on en observe cependant jusqu'à 7 dans la même cellule (Ferrata). Ils peuvent être libres dans le protoplasma, affectant souvent une position tangentielle du noyau, ou encore circonscrits dans des vacuoles à contours nets ou

floes. On a prétendu qu'ils peuvent être situés dans le noyau (Ishikawa) ou même dans des raréfactions de la chromatine nucléaire (Parlavecchio).

b) LES GRAINS.

D'allures variées, de tailles variées, plus ou moins sphériques ou ovalaires, généralement au nombre de 3 à 4 par cellules, quelquefois libres ou envacuolés, ils peuvent être associés en rosette (Pappenheim), sériés en grains de chapelet (Parlavecchio) ou encore jumelés 2 à 2 dans une vacuole (Auer, Pappenheim), rappelant alors la configuration du diphthérique, coloré par le Neisser, ou celle de grains de grenade dans leurs logettes (Sabrazès), ou peuvent encore tapisser des parois vacuolaires (Pappenheim), réalisant des aspects en couronnes.

c) LES FORMES CORPUSCULAIRES.

D'allures diverses, en tronc de cône (Bruno), en U, en faucille, en coin, en virgule, en brioche, en chapeau de gendarme (Sabrazès), en croissant (Auer), de taille variant entre $0 \mu 25$ à $1 \mu 25$, plus trapues que les bâtonnets, elles sont le plus souvent libres dans le protoplasma.

Ces trois variétés se trouvent conjuguées ou isolées; quelques observateurs n'ont observé que des bâtonnets, Goodwinn, par exemple; la plupart ont observé simultanément bâtonnets et grains, quelquefois avec une richesse remarquable de variétés dans la forme. Parlavecchio, Auer, Pappenheim.

Enfin, signalons la présence de certaines figures particulières comme celles décrites par Auer, Pappenheim : bâtonnets traversant des masses rondes et ovalaires. Ce sont ces aspects, plutôt rares d'ailleurs, et qui ont suscité l'idée de la nature parasitaire en raison de leur analogie avec le flagel d'un protozoaire, flagel en connexion avec un blépharoplaste contenu dans une masse cytoplasmique.

On peut également les rencontrer sous les formes observées

par Auer, Pappenheim et Lambin : Images annulaires que l'on trouve également dans les sangs leucémiques et accompagnant parfois les corps d'Auer.

Toutefois, on ne saurait ranger ces formations sous le même terme, bien qu'elles n'aient pas d'interprétation satisfaisante et qu'elles puissent avoir des relations avec ceux-ci.

Les vacuoles. — Les vacuoles observées simultanément avec les corps d'Auer offrent également des aspects variables dans leur forme et dans leurs colorations.

Ordinairement, elles sont situées dans le protoplasma et se présentent comme des surfaces parfois délimitées nettement. Plus ou moins grandes, atteignant jusqu'au tiers du diamètre de la cellule, elles déforment et bossellent le protoplasma (Pappenheim) ou échancrent le noyau nettement (Pitaluga).

Elles sont quelquefois colorées uniformément en rouge (Jochmann et Blühdorn) ou séparées du reste du protoplasma bleuâtre par une fine sertissure rougeâtre.

D'autres fois, leurs limites sont moins nettes; elles réalisent alors l'aspect de flaques de substance rosâtre, ou plus claire par rapport au fond coloré du cytoplasma. Elles peuvent être traversées de fines fibrilles rougeâtres (Roth), contenir des grains azurophiles, tapissant leurs parois, et réaliser ainsi une image en rosette (Pappenheim). Souvent on en observe de vides.

Que représentent-elles ? Quelles sont leurs relations avec les corps d'Auer ? Sont-elles l'expression d'un même processus de dégénérescence ? Sont-elles présentes en raison des phénomènes hémorragiques observés fréquemment dans ces états ? car on connaît l'existence de ces formations dans les états hémorragiques, témoins par exemple de nombreuses observations comme celles de Gamberini⁽¹⁾ dans un cas de

(1) Gamberini (M.). — *Degenerazione vacuolare dei globuli bianchi unimaturi in un caso di leucemia linfoblastica acute æmatologica*, vol. XII, 1931, p. 311-325.

leucémie aiguë hémorragique symptomatique⁽²⁾, et tant d'autres.

Mais les vacuoles ne sont pas toujours présentes dans les observations relatant la présence de corps d'Auer.

C'est pourquoi on ne peut sûrement leur attribuer une relation avec ces derniers. Rappelons cependant les diverses interprétations auxquelles elles donnèrent lieu.

Auer d'abord, puis Pappenheim et Hirschfeld, Ottenberg, émirent l'hypothèse qu'il s'agissait du corps protoplasmique d'un flagellé. Jochmann et Blühdorn, en raison de l'aspect particulier qu'elles présentaient dans le cas de leucémie aiguë à myéloblaste dans laquelle ils les rencontrèrent, pensèrent que ces inclusions étaient plutôt un produit de sécrétion des globules blancs.

Cette hypothèse fut reprise par la suite par Pappenheim et Richter.

D'autres auteurs pensèrent à des restes phagocytés; or, les myéloblastes ne possèdent pas de ferments; il est vrai, cependant, qu'ils ne sont pas les seuls à les renfermer.

Nous nous tiendrons sur une réserve prudente, en ce qui concerne leur interprétation, nous bornant à constater leur association fréquente avec les corps d'Auer, et leur présence dans les états hémorragiques.

B. — *Colorations et réactions histochimiques.*

Tous les procédés de coloration ont été employés pour mettre en évidence les corps d'Auer, soit au hasard des investigations en raison des méthodes habituelles à chaque hématologiste, soit systématiquement par quelques auteurs qui ont essayé à peu près tous les colorants, comme Aibara, Bruno, Nakashima, Della Torre en vue de définir la nature des corps d'Auer par l'histochimie.

(2) Meyer Estorf, Ueber Vakuolenbildung in den Leukocyten bei symptomatischer Purpura, *Deutsche Mediz. Wochenschr.*, 30 oct. 1919, p. 1213-1215.

1° Colorations vitales et postvitales.

Les corps d'Auer ne se colorent pas par le *bleu de méthylène*, *polychrome* (Roth et Bruno), ni par le *bleu de toluidine phéniqué* de Sabrazès, d'après Bruno, Della Torre, ni par le *crésyl bleu*, suivant Bruno.

Par contre, ils se colorent bien sans métachromasie par le *violet de gentiane* et la *safranine* (Ishikawa, Aibara, Nakashima, Bruno), de même par le *vert Janus* et le *rouge neutre* (Aibara, Sydenstricker).

2° Colorations après fixation.

a) COLORATIONS SIMPLES.

Le *bleu de méthylène*, la *thionine*, le *vert de méthyle*, le *dahlia*, la *pyronine*, la *safranine*, colorent les corps d'Auer après addition de substances portant l'optimum du pH entre 7,4 et 7,8; ceci a été réalisé par Aibara après fixation au formol.

Par contre, Bruno, essayant de colorer les corps d'Auer par le *bleu de méthylène polychrome*, le *vert de méthyle*, le *bleu de toluidine phéniqué*, le *carmin boraté*, le *carmin aluné*, n'a pas réussi.

Della Torre confirme ces résultats et fait remarquer à ce sujet que le *bleu de toluidine phéniqué* de Sabrazès colore les granulations azurophiles, alors qu'il ne colore pas les corps d'Auer; la plupart des auteurs ont échoué là où Aibara a réussi grâce à un artifice de technique.

L'*éosine*, qui, d'après Bruno, Della Torre, Ishikawa, colore les corps d'Auer faiblement en rose, ne les colorerait pas d'après Aibara.

L'*acide osmique*, le *Soudan-III*, ne révèlent pas les corps d'Auer.

b) COLORATIONS DOUBLES OU TRIPLES.

L'*hématoxyline-éosine d'Ehrlich*, le *Lugol* (solution iodo-iodurée), le *bleu de méthylène-éosine*, le *Dominici* (bleu de toluidine-éosine orange), ne colorent pas les corps d'Auer.

Par contre, Richter, par l'*azur-II-éosine*, les a révélés dans des coupes de rate.

Bruno a essayé sans succès la *créso-fuchsine* et l'*acide picrico-fuchsiné*.

Le *triacide d'Ehrlich* colore les corps d'Auer en rose pâle (Auer, Pappenheim), ce qui prouverait la nature neutrophile des corps d'Auer d'après Aibara.

Les *azurs*, l'*azur-II-éosine*, mais surtout le *Leishman*, le *Giemsa*, le *May-Grünwald*, le *Romanowski* et ses dérivés : *Wright*, *Hastings*, *Jenner*, le *panchrome de Laveran*, le procédé *panoptique de Pappenheim*, colorent très bien les corps d'Auer, particulièrement le *Giemsa* en rouge rubis, le *Leishman* en rouge vif, et le *Romanowski* en rouge pourpre.

Ce sont donc les procédés de choix pour l'étude des corps d'Auer.

Goodwinn recommande une modification de la méthode *Wright*, donnant de très bons résultats, elle consiste en une coloration de deux à trois minutes dans la solution alcoolique ordinaire de *Wright*, mais en omettant l'addition d'eau habituelle au colorant.

3° Colorations bactériennes.

Le *bleu de Loeffler* ne révèle pas les corps d'Auer; un seul auteur, après fixation à la chaleur (*Della Torre*), a pu colorer les corps d'Auer par ce procédé.

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer que, ni le *Gram*, ni le procédé de *Gabbet* pour le bacille de Koch, ni l'*imprégnation argentine* de *Levaditi*, ne peuvent révéler les corps d'Auer.

Cependant, Aibara a réussi à les mettre en évidence par l'imprégnation argentique de Uuالتoko après fixation à l'alcool.

En résumé, ils sont bien détectables : par les azurs, qui sont les procédés de choix; par le triacide d'Ehrlich, peut-être l'éosine; par les colorants vitaux; saponine et violet de gentiane sans métachromasie : vert Janus et rouge neutre.

Quant aux colorations réussies par quelques auteurs (bleus basiques, vert de méthyle, safranine, pyronine (Aibara), bleu de Loeffler (Della Torre), contestées par les autres, elles seraient peut-être conditionnées par les variations de l'alcalinité ou de l'acidité, soit de la réaction des colorants (par suite de leur composition variable suivant les marques, ou par suite des optima dissemblables des solvants), soit encore de la réaction des corps d'Auer eux-mêmes, étant donné que ceux-ci s'observent au cours d'états pathologiques où les propriétés histochimiques de la cellule changent, en même temps que varient sans doute les propriétés colorantes de ses éléments constitutants.

II

BIOLOGIE DES CORPS D'AUER

Nous envisagerons d'abord :

- L'étude des cellules et des états pathologiques dans lesquels on les trouve;
- Les causes d'erreur auxquelles ils peuvent donner lieu;
- L'interprétation de leur nature même et leur signification.

A. — *Cellules dans lesquelles se trouvent les corps d'Auer.*

D'abord, précisons que le corps d'Auer n'a jamais été trouvé dans le sang normal.

Il est propre à certaines hémopathies, soit leucémies, soit myéloses.

Quant à sa situation dans telle ou telle autre lignée particulière de la série blanche, les avis diffèrent essentiellement. L'histoire des corps d'Auer est liée à celle de l'identification du myéloblaste; elle est passée par trois périodes.

PREMIÈRE PÉRIODE. — Pendant celle-ci les divers auteurs crurent les observer dans les grands lymphocytes. Auer, Pappenheim et Hirschfeld; Ottenberg, Isaac et Cobliner, Naegeli, les décrivent comme étant situés dans ces cellules, soit parce qu'Auer les a décrits comme tels, soit parce que les techniques d'identification des myéloblastes aient été moins parfaites que celles employées par la suite.

A ce moment, il était convenu de dénommer *myéloblaste*

un élément de grande taille, 12 à 20 μ avec un noyau rond, ovale, à chromatine finement réticulée et avec nombreuses nucléoles, 2 à 6. On se base alors comme critère sur les procédés d'Ehrlich, de Romanowski, sur le vert de méthyle-pyronine (Pappenheim, Unna), sur la picro-fuchsine d'Altmann.

Or, déjà, en 1913, Dünn commence à remarquer que les cellules myéloïdes jeunes ou reconnues comme telles sur lames colorées peuvent ne pas donner la réaction des oxydases; pour lui, la réaction des oxydases serait toujours négative dans les petits myéloblastes. D'autre part, Jagic, employant l'éclairage à fond noir, constate que 60 à 70 p. 100 des myéloblastes ne montrent pas de granulations au Romanowski.

La réaction des oxydases n'a plus la valeur absolue d'un critère. Quant à celle d'Altmann-Schridde, elle garde encore toute sa valeur, les granulations fuchsinophiles étant admises comme propres aux lymphocytes. Cependant, Klein prétend voir des grains fuchsinophiles dans les myéloblastes, chose qui sera reconnue plus tard comme exacte.

Jochmann et Blühdorn trouvent alors des corps d'Auer dans un cas de leucémie myéloblastique. Bien que la réaction des oxydases, la réaction de la picro-fuchsine et l'épreuve des ferments protéolytiques fussent négatives, ces auteurs n'en admettent pas moins que les cellules en question soient des myéloblastes, se basant surtout sur l'existence d'éléments de transition présents. C'est l'annonce de la deuxième période.

DEUXIÈME PÉRIODE. — Comme la réaction des oxydases, ni celle de la picro-fuchsine ne sont plus des critères absolus pour établir la nature des cellules myéloblastiques, on s'appuie surtout sur la présence des éléments de transition. Certains auteurs, comme Ishikawa, Nakashima, Chosrojeff, attribuent alors les corps d'Auer aux myéloblastes et réfutent les travaux antérieurs, les notant dans les grands lymphocytes; ces cellules étaient des myéloblastes jeunes.

Aibara, se basant sur les travaux de ses prédécesseurs et sur des statistiques faites en vue de rechercher l'existence des corps d'Auer dans toutes les variétés de leucémie, arrive à ces conclusions : « Lorsqu'on trouve des corps d'Auer dans une leucémie on peut, avec justice, affirmer sa nature myéloïde. »

Rosenthal étudia, en 1917, la réaction des oxydases dans les leucémies et déclara que la réaction des oxydases est positive pour les cellules portant des granulations formées, c'est-à-dire les cellules de la ligne myéloïde assez évoluées. mais que son absence n'implique pas le diagnostic de leucémie lymphatique. Il observa pour les corps d'Auer une réaction des oxydases fortement positive; ils apparaissaient sous la forme d'un bâtonnet bleu intensément coloré. Ses travaux peuvent se résumer ainsi :

La réaction des éléments myéloïdes dépend de la présence de grains neutrophiles ou azurophiles ou parfois de corps d'Auer, celle des mononucléaires et de leurs formes jeunes n'est jamais aussi intense que celle des myélocytes et des myéloblastes. Enfin les lymphocytes, les cellules de Türk, ne la donnent pas.

Or, les avis sont très partagés; c'est ainsi que Sapegno, par exemple, attribue une réaction positive aux érythrocytes et aux plaquettes; cependant, Naegeli la trouve dans les grands mononucléaires et leurs formes de transition, Kiyono dans les histocytes.

Malgré tout, la réaction des oxydases garde une certaine valeur pour l'identification des myéloblastes; néanmoins, ses résultats, en eux-mêmes ne suffisent pas, il faut qu'ils coïncident avec la présence de formes jeunes myélocytes et granulocytes et avec des colorations vitales (rouge neutre et vert Janus) positives.

Pour lors, les corps d'Auer sont attribués aux seuls myéloblastes; on a alors la succession des observations de Jochmann, Blühdorn, Roth, Chosrojeff, Ishikawa, Richter, Pittaluga, Sabrazès et Bonnel, Aibara, Craciuneanu, Calab et Bonciu, Labbé, Boulin, Pétresco, relatant la présence de corps

d'Auer dans les myéloblastes ou les hémocytoblastes de cas de leucémies aiguës.

Il y a bien les deux observations d'Isaac et Cobliner, ces auteurs déclarant avoir vu les corps d'Auer dans des érythroblastes, et d'Hittmair et Rittmann ayant observé dans le protoplasma les promyélocytes et même les lymphoblastes des formations azurophiles analogues aux corps d'Auer. Mais dans la première la preuve d'érythroblastes ne peut être solidement établie, et dans la seconde il s'agit d'un cas de myélose subaiguë.

Donc déjà on commence à entrevoir que les corps d'Auer puissent se trouver ailleurs que dans les myéloblastes ou les hémocytoblastes.

Parlavocchio et Enrico, dans leur observation de leucémie myéloïde aiguë, constatent, par des examens de sang répétés, la présence indiscutable de corps d'Auer dans les cellules blanches indifférentes myéloblastes et lymphoblastes, et aussi la présence de granulations et de petits bâtonnets pouvant rappeler les corps d'Auer dans les érythroblastes et les hématies, chose qui n'avait jamais été vue⁽¹⁾.

Il faut également citer l'observation de Lonnero et Quaranta⁽²⁾ constatant la présence de corps d'Auer dans les myélocytes et les myéloblastes d'une leucémie myéloïde chronique pour en arriver à la notion suivante : les corps d'Auer ne sont peut-être pas exclusifs aux seuls myéloblastes ou hémocytoblastes.

TROISIÈME PÉRIODE. — Ainsi, en groupant un certain nombre de faits : l'observation de Roth, dans laquelle on constate des corps d'Auer dans de petits myéloblastes d'une malade atteinte de granulie subaiguë mais ayant fait peut-être une leucémie aiguë au cours d'une granulie ayant évolué en soixante-douze jours, celle de Lonnero et Quaranta rapportent la présence de corps d'Auer dans une leucémie chronique;

(1) Rappelons qu'Auer, cependant, avait vu un bâtonnet azurophile dans un érythroblaste, mais on ne pouvait conclure sur ce fait isolé.

RATIER.

d'autre part, la durée anormale du cas de leucémie aiguë de Labbé qui s'élève à sept mois, dans laquelle on trouva les corps d'Auer après spléno-contraction. On est en droit de se demander si les corps d'Auer ne peuvent pas se trouver ailleurs que dans les leucémies aiguës.

Les observations trouvant les corps d'Auer dans les autres cellules de la ligne myéloïde vont se répéter. C'est ainsi qu'Elosegui les observe dans les myélocytes proneutrophiles du sang d'un malade mort de leucémie aiguë, que Goodwin les voit dans les hémohistoblastes, les myéloblastes, les myélocytes et les leucocytes polynucléaires neutrophiles, c'est-à-dire toutes les cellules de la ligne myéloïde (comme Parla-vecchio et Enrico, cet auteur en avait vu dans les globules rouges).

Enfin, Sydenstricker et Phinizy les constatent dans une leucémie à monocytes, bien étudiée par des colorations supravitales et confirmées par l'autopsie. Hawskley, de même, les observe à nouveau dans un cas de leucémie à monocytes récent (mois de mars 1935). Cet auteur a fait 50 formules sanguines au cours des trois mois de la durée de la maladie; dans toutes ces formules, il en a observé plusieurs dans des monocytes de caractères morphologiques typiques et animés de mouvements amiboïdes.

Donc, non seulement les corps d'Auer seraient présents dans les cellules de la ligne myéloïde, mais aussi dans les monocytes et peut-être dans celles de la ligne rouge.

Jusqu'ici, il y a trop peu d'observations de leucémies à monocytes pour pouvoir l'affirmer d'une façon nette. Mais ce que nous savons, M. Sabrazès et nous, de l'origine des corps d'Auer : à savoir qu'il résulte d'une perturbation pathologique dans la succession des inclusions (granulations azurophiles et mitochondries) permet de comprendre qu'il puisse y en avoir dans les leucémies monocytaires aiguës. Il existe, en effet, des filaments et des granulations azurophiles dans les éléments jeunes dérivés du tissu réticulo-endothélial; toutes ces conditions permettent de comprendre qu'il

puisse y avoir des corps d'Auer dans les leucémies à monocytes comme dans les leucémies myéloïdes.

D'autre part, si ces bâtonnets proviennent d'une altération pathologique des processus évolutifs normaux, on peut en trouver dans les cellules évoluées de la série myéloïde, promyélocytes et leucocytes polynucléaires neutrophiles.

La présence de corps d'Auer ou de formations les rappelant a été vue rarement dans la série rouge (Auer, Parlavecchio et Enrico, Goodwin), elle prête donc à discussion. En effet, on connaît un état granuleux du globule rouge pathologique qualifié d'hématie à granulations azurophiles; ces granulations proviendraient du noyau plus ou moins désagréé et peuvent coïncider avec la présence de restes nucléaires divers. Or, dans le cas de Parlavecchio et Enrico, les anneaux de Cabot, les corps de Jolly, associés à des grains, se trouvaient en assez grand nombre, ce qui pourrait conduire à une interprétation hasardeuse; d'ailleurs, les auteurs ne sont pas formels à ce sujet.

Donc il faut attendre de plus amples observations pour pouvoir affirmer l'existence des corps d'Auer dans les cellules de la série rouge.

B. — *Causes d'erreur dans l'interprétation des corps d'Auer.*

1° Sous leurs formes en bâtonnets.

Ayant à peu près la dimension d'un bacille de Koch, colorables essentiellement par les techniques contenant du bleu azur, et se révélant alors en rouge, situés dans certaines cellules de la série myéloblastique à l'état isolé ou multiple, ils ont un aspect bien particulier, et sous cette forme ne peuvent être simulés par rien.

Sous cette forme on peut les considérer comme un bâtonnet azurophile; du reste, la substance azurophile peut se présenter dans certaines cellules normales sous la forme de granulations et de bâtonnets (hémohistoblastes), à certaines phases de leur évolution.

2° Sous la forme des grains ou sous la forme de corpuscules plus ou moins réguliers.

Encore que colorables par l'azur dans ce cas, *un morcellement nucléaire* de l'ordre des figures de Rieder peut simuler, comme l'ont montré MM. Sabrazès et Bonnel, les corps d'Auer, car le Giemsa, par exemple, colore parfois d'une même tonalité la substance nucléaire et les corps d'Auer.

Sous cette forme on peut encore les confondre avec les *enclaves basophiles*, mais ces inclusions abondantes, surtout dans la scarlatine, n'ont pas tout à fait les mêmes réactions colorantes.

Avec les corps d'Amato, on sait qu'une excellente critique de ceux-ci en a été donnée par M. Sabrazès en 1928 dans les *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*.

Ce sont des enclavomes, reliquat des granulations azurophiles et se trouvant aberrants dans les polynucléaires neutrophiles. Cette particularité s'observe au cours d'infections comme la scarlatine et la rougeole.

Avec des précipités de matières colorantes : Giemsa, que donnent les préparations lorsqu'elles ne sont pas très bien nettoyées.

Avec des reliquats d'appareil mitochondrial, modifiés dans leurs affinités colorantes.

En ce qui concerne la présence probable des corps d'Auer dans les hématies, rappelons qu'il y a souvent des bâtonnets dans les anémies (Bartonella), dans les anémies pernicieuses (Schilling). Indépendamment de cela, il y a des grains azurophiles (Ferrata), et la substance métachromatique (Sabrazès), des réticulocytes⁽¹⁾, cette substance se présentant dans les hématies granuleuses sous la forme de 2 à 3 petites inclusions métachromatiques.

(1) Sabrazès, *Traité du sang*, 1^{re} partie : « Le globule rouge à l'état pathologique. »

Une comparaison entre les corps d'Auer et les inclusions azurophiles des leucocytes nous entraînerait dans une longue description; nous préférons donner une copie du tableau se trouvant dans le *Traité d'hématologie générale* d'Hittmair et Hirschfeld.

COLORANTS	LYMPHOCYTE à granu- lations azurophiles	MYÉLOBLASTE à granu- lations azurophiles	CORPS de Kurloff	INCLUSIONS d'Hittmair	CORPS d'Auer	GRANU- LATIONS neutro- philes imma- tures	GRANU- LATIONS neutro- philes adultes.
Giemsa.	Azurophiles rouge brillant.	Azurophiles pourpres ou brun violet métachro- matiques.	Azurophiles Métachro- matiques.	Azuroéosi- nophiles rouge clair et rouge sombre, métachro- matiques.	Azuro- philes violet rou- geâtre, méta- chroma- tiques.	Violet pourpre	Rouge violet, rouge.
Triacide.	—	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
Oxydases	—	—	—	+	+	+	+

C. — Nature des corps d'Auer.

Au cours de leur étude, cinq hypothèses furent surtout envisagées.

Nous allons les passer en revue :

- 1° Nature parasitaire;
- 2° Produits du métabolisme cellulaire;
- 3° Débris nucléaires;
- 4° Corps d'Auer et chondriome;
- 5° Grains azurophiles et corps d'Auer.

1° Nature parasitaire.

Les protagonistes de cette théorie furent surtout : Auer, Pappenheim et Ottenberg.

A ce moment on était sous l'impression des travaux de Löwit⁽¹⁾ tendant à établir une origine parasitaire de la leu-

(1) Une très bonne critique de ces travaux figure déjà dans le rapport de M. Sabrazès au Congrès de Lille, 1899.

cémie. D'autre part, Auer avait rapproché des corps de Leishman-Donovan certaines formations observées par lui, se basant sur la possibilité d'une telle infection chez son malade, ce dernier ayant séjourné deux ans aux Philippines.

Pappenheim avait repris cette idée, lorsqu'il se trouva plus tard en face des mêmes particularités. Mais il l'abandonna par la suite pour se ranger plutôt à l'hypothèse d'un produit du métabolisme cellulaire.

Enfin les travaux d'Ottenberg, de Wechselsmann et Hirschfeld, qui tentèrent sans succès l'inoculation de sang de leucémiques humains à des singes, ceux d'Ishikawa, inoculation au rat, lapin, cobaye, chat, et d'Aibara, inoculation de sang à des cobayes et des lapins, vinrent achever de ruiner cette théorie.

Néanmoins, elle devait connaître un regain de vitalité avec Lonero et Quaranta, qui, après inoculation auraient retrouvé de vrais corps d'Auer dans le sang d'un cobaye et d'un singe.

Toutefois, nous nous permettons de penser que ce parasite, si parasite il y a ⁽¹⁾, ne jouerait aucun rôle dans l'étiologie de la leucémie et serait peut-être le témoin d'une infection bénigne intercurrente ou d'un organisme saprophyte se dissimulant dans la rate et passant dans le sang à l'occasion des processus leucémiques. Quoi qu'il en soit, cette conception paraît difficile à soutenir dans l'état actuel des notions connues sur l'étiologie des leucémies.

2° Produits du métabolisme cellulaire.

a) PRODUITS DE SÉCRÉTION.

Cette hypothèse fut envisagée surtout par Pappenheim, et en second lieu par beaucoup d'autres. C'est une explication peu probante, car les corps d'Auer seraient beaucoup plus

(1) A ce sujet, rappelons que Nyfeldt rapporte la présence d'inclusions azurophiles, analogues à des chlamydozoaires que l'on trouve dans les myéloblastes, comme ceux de la variole, de la vaccine, de la rage, du trachome, de la scarlatine, du *Molluscum contagiosum*, de la peste aviaire, de la fièvre aphteuse, de la variole des carpes ou de la jaunisse des vers à soie.

fréquents, au cours des états pathologiques dans lesquels on les trouve, s'ils représentaient des produits de sécrétion.

b) PRODUITS DE DÉGÉNÉRESCENCE.

Hittmair, par exemple, pense que ce sont des produits de dégénérescence anormale ou pathologique, ou le résultat d'une dégénérescence secondaire de produits du métabolisme cellulaire et devenus azurophiles en vieillissant⁽²⁾.

3° Débris nucléaires.

Pittaluga voit dans les corps d'Auer des débris nucléaires apparaissant dans les destructions des tissus leucoformateurs, ces corps d'Auer sont, pour lui, « l'expression d'une extrême perturbation préagonique de l'activité leucoblastique ».

Cette opinion est, du reste, appuyée par Elosegui, qui les auraient observés en connexion avec des noyaux en caryorrhèse, et reliés à ces derniers par de minces filaments.

A cette conception, nous pouvons opposer celle de Sabrazès, qui a fait remarquer que les corps d'Auer et les fragments nucléaires résultant de la caryorrhèse n'ont aucune analogie, ni par la forme, ni par leurs propriétés colorantes, ni par leur origine. Dans sa première observation, datant de 1928, il a vu chez le même malade corps d'Auer et fragments nucléaires bien distincts. Les premiers s'observaient dans les cellules à noyau indemne de toute altération, ils étaient colorés en rouge et réagissaient avec les procédés décelant les peroxydases. Les seconds participaient de cellule du type *cellule de Rieder*, du noyau desquelles ils dériveraient par bourgeonnement. Ils n'avaient pas les mêmes propriétés colorantes, ne se révélaient pas en rouge par les azurs, et ne réagissaient pas à la réaction des oxydases.

Parlavecchio et Enrico rejettent également l'hypothèse de l'origine nucléaire. Ils se fondent sur le fait que les corps

(2) Comme les enclavomes de la scarlatine, qui deviennent azurophiles en vieillissant.

d'Auer étaient nettement teints en rouge par les azurs, dans des préparations ayant subi des temps de coloration insuffisants, alors que les noyaux n'étaient pas colorés. Cela laisse supposer une différence de nature; en effet, les corps d'Auer sont azurophiles et basophiles; les fragments nucléaires sont basophiles, mais ne sont pas azurophiles.

4° Corps d'Auer et chondriome.

Cette hypothèse du chondriome a été soutenue par Ferrata; elle lui fut sans doute suggérée par ses travaux sur les plasmosomes. Il envisage les corps d'Auer comme des restes de chondriome altéré. Richter appuie cette opinion sans la vérifier. Aibara et Katsunuma, seuls, expérimentèrent, et cherchèrent quelles relations les corps d'Auer pouvaient avoir avec le chondriome.

D'après les notions récentes, les travaux de Guillermond en particulier, le chondriome, ensemble de formations en forme de grains ou de bâtonnets, de taille variant entre 0,5 et 1 μ , situé dans le protoplasme des cellules animales et végétales, serait constitué par un complexe lipoprotéique. Ce complexe lipoprotéique est très fragile et facilement altérable par les fixateurs, il jouerait un rôle de catalyseur organisé dans le métabolisme cellulaire, notamment dans la formation des produits de sécrétion et peut-être dans la respiration. Ce chondriome serait parfois le siège de fonctions peroxydasiques. Il contiendrait parfois du fer et du glutathion. Ses propriétés histochimiques les plus marquantes sont les suivantes : capacité de se fixer seulement par les liquides chromo-osmiques ou par des mélanges formol-bichromate de K. ⁽¹⁾ (Regaud), fragilité envers les fixateurs à base d'alcool ou d'acide acétique qui dissolvent sa gaine lipoïde, colorabilité par les colorants vitaux, vert de Janus (Meyer), vert de méthyle (Wallin), dans certaines conditions ⁽²⁾, et par une

(1) Le Benda Mewes le conserve fidèlement.

(2) La présence d'air est nécessaire.

imprégnation argentique, procédé de Rio-Hortega modifié (Alvarado), existence de fer à son niveau, décelable d'ailleurs par des méthodes voisines de la méthode de Heidenhain et de réactions peroxydasiques (Katsunuma, Prenant).

Aibara et Katsunuma ont étudié les relations susceptibles d'exister entre les corps d'Auer et les mitochondries. Les résultats auxquels ils ont abouti se résument ainsi :

- a) Les corps d'Auer réagissent négativement avec les colorations mitochondriales (procédé de Bensley-Cowdry);
- b) Les corps d'Auer sont azurophiles, l'azur ne colore pas les mitochondries;
- c) Les corps d'Auer ne se colorent pas par le vert de méthyle-pyronine (Pappenheim-Unna); les mitochondries ne prennent pas, selon Aibara, le vert de méthyle de ce mélange, bien que Wallin ait observé le contraire;
- d) Les corps d'Auer réagissent positivement à la réaction des oxydases et à la méthode d'imprégnation argentique d'Uwatoko, alors que les mitochondries réagissent négativement.

Ces faits sont, en partie, contradictoires avec ceux énumérés plus haut.

Car Wallin et Meyer ont réussi à colorer les mitochondries par des colorants vitaux, comme le vert de méthyle-pyronine et le vert Janus. Mais le maniement de ces procédés est très délicat et exige des conditions favorables, comme par exemple la présence d'oxygène.

Les mitochondries réagissent avec certaines imprégnations argentiques (Alvarado) comme les corps d'Auer réagissent avec certains procédés à l'argent (Uwatoko).

Donc, les corps d'Auer et le chondriome ont au moins deux points communs :

- 1° capacité de se colorer par le vert Janus et le vert de méthyle;
- 2° même aptitude à réagir avec les imprégnations argentiques.

De plus, les mitochondries contiennent parfois du fer. Cette propriété rappelle les propriétés des figures particulières observées par Lambin, dans les myéloblastes ou les hémocytoblastes d'un cas de leucémie chronique, sur un frottis fixé encore humide du Benda de Mewes et coloré par l'hématoxyline ferrique de Heidenhain. Ces formations ne seraient-elles pas l'équivalent d'un chondriome ?

D'autre part, Negreiros-Rinaldi, étudiant la relation des corps plasmosomiques de Ferrata et de la granulation azurophile par le dispositif suivant : notation du nombre des leucocytes contenant des plasmosomes, repérage topographique de ces plasmosomes dans chacun, ceci fait au moyen d'une coloration vitale, puis fixation immédiate et coloration au Giemsa, constata que les grains azurs répondaient topographiquement aux plasmosomes.

Sabrazès⁽¹⁾, dans son *Traité du sang*, signale que Simpson et Deming ont observé, dans des myéloblastes colorés vitalement, l'existence de mitochondries disposées en croissant; par les azurs (Jenner-Giemsa), ils ont constaté la présence d'un croissant homologue composé de petites granulations pourpres.

N'existerait-il pas de relation entre le chondriome et la granulation azurophile et, partant, de relations entre le chondriome et les corps d'Auer ?

Si on envisage la granulation azurophile dans les stades physiologiques précoces des cellules sanguines comme étant l'élément constituant d'un chondriome — ce qui n'a rien d'impossible, étant donné qu'on ne sait rien de la nature de la granulation azurophile — on pourrait admettre qu'elle s'individualise en corps d'Auer lors des états pathologiques accélérant le métabolisme cellulaire, et que ses propriétés morphologiques changeraient en même temps que ses propriétés microchimiques (azurophilie).

Cette conception est en accord avec les notions que fournit

(1) *Traité du sang* : Données nouvelles sur le sang, les formes anormales des globules rouges et blancs du sang, p. 208-244, Paris, Baillière et fils, 1932.

la biologie générale sur le chondriome : polymorphisme se manifestant surtout lors des périodes d'activité vitales intenses (karyokinèse, élaboration des produits de sécrétion, assimilation chlorophyllienne, etc.). De plus, dans les leucémies, il y a multiplication active des éléments blancs, donc accélération des phénomènes vitaux, accélération atteignant son maximum d'intensité dans les leucémies aiguës, et l'apparition des corps d'Auer pourrait s'expliquer ainsi.

5° Grains azurophiles et corps d'Auer.

Cependant, il existe des faits précis et reposant sur des bases plus solides.

En effet, les propriétés tinctorielles des grains azurophiles sont voisines, et même quelquefois identiques à celles des corps d'Auer :

- a) Tous deux sont décelables par les solvants contenant de l'azur (Giemsa, May-Grünwald, May-Grünwald-Giemsa, Romanowski, Leishman, Wright, Azur-II-éosine);
- b) Tous deux se colorent avec les colorants basiques : bleu de méthylène, vert de méthyle, dahlia, thionine, pyronine et safranine, violet de gentiane (Aibara);
- c) Tous deux réagissent positivement au triacide d'Ehrlich;
- d) Tous deux donnent des résultats positifs avec la réaction des oxydases et l'imprégnation argentique d'Uwatoko.

C'est pourquoi on peut prétendre à juste titre qu'il y a, sinon identité, du moins des relations étroites entre le grain azurophile et le corps d'Auer.

Il est donc logique de faire dériver le corps d'Auer de la granulation azurophile, et ceci sans préjuger quoi que ce soit de la nature de cette dernière.

Il semble qu'il y ait dans les cellules sanguines s'acheminant à travers de nombreuses étapes vers la maturité spéci-

fique (maturité physiologique fonctionnelle des cellules du sang circulant) des mutations dans l'état du noyau et l'état du cytoplasme, susceptibles d'être perturbés dans des conditions pathologiques. Le stade de la charge en granulations azurophiles à l'état normal disparaît pour laisser la place à celui de la charge en granulations spécifiques. Que s'est-il passé entre le moment où l'on voit les granulations azurophiles et le moment où elles apparaissent ? Que reste-t-il de ce premier stade ?

Est-ce que ce sont les restes des granulations de ce premier stade qui donnent les corps d'Auer dans les états pathologiques ? Nous n'en savons rien. Faut-il admettre qu'ils soient représentés par les corps d'Auer ? Peut-être cela est-il possible.

On comprend très bien que si ces corps d'Auer résultent d'une perturbation dans l'évolution des bâtonnets et des granulations azurophiles on peut en trouver dans les cellules jeunes et même plus âgées de la lignée myéloblastique et de ses cellules descendantes.

On comprend à la rigueur qu'il peut en exister dans les lymphoblastes et les monoblastes quand ils ont pour origine, au cours d'une leucémie, les cellules du tissu réticulo-endothélial en orientation monoblastique ou lymphoblastique, cellules mères pouvant contenir des granulations azurophiles lorsqu'elles sont jeunes.

Nous considérons, M. Sabrazès et nous, que ces cellules contenant des corps d'Auer sont des *cellules anormales pathologiques* ayant subi dans leur maturité des perturbations en vertu desquelles la substance azurophile, qui n'existe que dans une phase jeune de la cellule, persiste à l'état de reliquats anormaux. Cette persistance est localisée dans un segment protoplasmique, tandis que dans les autres segments la cellule s'oriente vers des stades plus avancés dans le sens de l'espèce, suivant le rythme physiologique normal.

CONCLUSIONS

Une particularité morphologique de certaines cellules, pouvant se trouver dans le sang au cours d'hémopathies, particularité connue sous le nom de « corps d'Auer », méritait d'être envisagée du point de vue de sa nature et de sa séméiologie.

Elle consiste dans la présence au sein du cytoplasme de cellules du type leucoblaste ou myéloblaste, de formations en bâtonnets, rappelant grossièrement un bacille de Koch coloré par le procédé de Ziehl-Neelsen. Ce n'est pas, du reste, à l'aide de cette technique qu'on met en évidence ces formations en bâtonnet qui n'ont rien de bactérien. On est obligé, pour les révéler, de recourir aux procédés grâce auxquels on colore la chromatine des hématozoaires et les granulations dites « azurophiles », lesquelles se trouvent dans les histiocytes, les hémohistioblastes, les myéloblastes, les monocytes, les lymphocytes et les mégacaryocytes.

Ces corps d'Auer se présentent soit au sein de vacuoles cytoplasmiques, soit libres dans le cytoplasma. Parfois un peu incurvés, à extrémités effilées, parfois de formes plus compactes, plus ou moins droits, batonoïdes, plus ou moins réfringents, ils se colorent bien (de même que les granulations azurophiles des hématies) par le bleu azur (May-Grün-

wald-Giemsa, Giemsa, après fixation à l'alcool); d'autres procédés de colorations les révèlent moins nettement (triacide d'Ehrlich).

On les rencontre surtout dans les leucoblastes des leucémies myéloïdes à marche aiguë ou rapide. Leur constatation est-elle strictement spéciale à ces cas ? On l'a cru, mais les faits semblent démentir cette affirmation; on en a rencontré dans les myélocytes neutrophiles de leucémies myéloïdes aiguës, dans les cellules de leucémies monocytaires (2 cas); on en a vu dans les cellules mères, au cours d'une granulie évoluant en même temps qu'une hémopathie leucémoïde aiguë (myélogène); fait plus rare qui demande à être vérifié. On en aurait même rencontré dans deux cas de leucémies myéloïdes chroniques.

La valeur séméiologique de ces corps d'Auer est moins grande qu'on ne le croyait, attendu que l'on peut les rencontrer dans des hémopathies diverses; leur constatation est cependant de très mauvais pronostic. Ce sont les leucémies aiguës qui fournissent l'immense majorité des cas, et principalement les leucémies à marche rapide, que l'on a qualifié de leucémies myéloïdes hémocytoblastiques, leucoblastiques, myéloblastiques.

Ce sont 2 cas inédits de leucémies myéloïdes, l'une à marche rapide, l'autre à marche aiguë, dues à M. Sabrazès, que nous publions dans ce travail. Elles constituent des exemples très nets d'hémopathies, fournissant à l'observateur des corps d'Auer dans les formes jeunes des éléments blancs du sang circulant.

Voilà donc des constatations de faits sur lesquels l'entente existe parmi les médecins qui s'occupent d'hématologie.

Néanmoins, la présence possible de granulations azurophiles dans les hématies est contestable, et rarissimes sont les constatations de ce genre jusqu'à présent. L'entente n'existe plus lorsqu'on essaie de remonter à l'origine des

corps d'Auer et de définir leur nature dans le cytoplasme où se trouvent des enclaves de nature si différentes. Notons : centrosome et des centrioles, mitochondries, granulations azurophiles, granulations spécifiques suivent les cellules (éosinophiles, neutrophiles, basophiles), enclaves basophiles cytoplasmiques, reliquats du protoplasma basophile de cellules mères se différenciant en cellules filles, corpuscules en pendeloque détachés du noyau par un phénomène de nucléoschisis.

Toutes ces enclaves cytoplasmiques ont-elles quelques rapports avec les corps d'Auer ? Les discussions ne sont pas closes sur ce sujet. L'analogie la plus frappante est celle qui existe entre la substance azurophile et les corps d'Auer. La substance azurophile se présente à l'état de granulations, et dans certaines cellules à l'état de granulations associées à des bâtonnets, on les trouve dans des myéloblastes, plus souvent peut-être comme l'a indiqué M. Sabrazès dans des cellules pathologiques de leucémies aiguës, cellules intermédiaires aux hémocytoblastes et aux myéloblastes, les *leucoblastes*. On en a rencontré dans les polynucléaires; fait plus extraordinaire encore, deux auteurs en ont vu au sein des hématies; dans ce cas d'ailleurs, ils n'apparaissaient pas, par les techniques May-Grünwald-Giemsa et les divers colorants du même ordre contenant du bleu azur, être en très grand nombre. Cette substance azurophile, on sait maintenant qu'elle fait partie du cycle évolutif des cellules sanguines, notamment celles de la série blanche. -

Ceci dit, à savoir le rapprochement entre la granulation azurophile et le corps d'Auer, nous nous heurtons à une nouvelle difficulté d'interprétation. Quelle est la nature et d'où provient la substance azurophile ? Cette origine est-elle nucléaire ? cytoplasmique ? Le chondriome participe-t-il à la formation de cette substance ? Malgré le nombre de travaux que cette question a suscités dans tous les pays et dont on trouvera l'exposé dans notre modeste contribution, malgré les déductions qui nous paraissent, à M. Sabrazès et à nous,

se dégager de la discussion critique de ces nombreux travaux publiés sur ce point, nous nous bornerons avec notre maître à dire ce qui suit :

- 1° L'apparition des corps d'Auer ne s'observe guère que dans les leucémies, surtout les leucémies myéloïdes aiguës, c'est un signe de très mauvais pronostic.
- 2° On ne connaît pas de cas de guérison chez des sujets ayant présenté des cellules vectrices de corps de ce genre;
- 3° Les corps d'Auer représentent une particularité morphologique de la cellule; ils ne sont pas de nature parasitaire.

VU : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
J. SABRAZES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 9 décembre 1935.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1906.

- AUER (J.). — Some hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute Leukæmia. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1906, CXXXI, p. 1002-1015.

1907.

- LÖWIT (M.). — Ueber intranukleäre Körper der Lymphocyten und über Geissel führende Elementa bei akuter lymphatischer Leukämie. *Centrbl. f. Bact.*, 1907, XLV, p. 600.

1908.

- WECHSELMANN (W.) et HIRSCHFELD (H.). — Ueber einen Fall akuter myeloider makrolymphocytärer Leukämie mit eigentümlichen Zelleinschlüssen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1908, LXVI, p. 349-363 (1 planche).
- PAPPENHEIM (A.) et HIRSCHFELD. — Ueber akute myeloide und lymphadenoide makrolymphocytaire Leukämie an der Hand von zwei verschiedenen Fällen. *Folia Haemat.*, mars 1908, t. V, p. 348-425, 1 pl.
- PAPPENHEIM (A.). — Ueber eigenartige Zelleinschlüsse bei Leukämie. *Berl. klin. Wschr.*, 1908, n° 45, p. 60-62.

1909.

- REUBEN OTTENBERG. — Observations on acute leukæmia, with special reference to Auer's bodies, *Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1909, CXXXVIII, p. 562-567.
- JAGIC (Von N.). — Ueber die Granulationen der weissen Blutkörperchen. *Berlin. Klin. Wochen.*, 1909, n° 26, p. 1206.
- SCHULTZE (W.). — Münch. med. Wochen. 1909. LVI, p. 167.

1910.

- NAEGELI. — *Ergebn. der innere Med. und Kinderheilkunde*, 1910, vol. V, p. 226.

- ISAAC et COBLINER. — Ueber microlymphocytäre Typen akuter myeloischer Leukämien. *Folia Hæmat.*, t. X, 1910, p. 459, 1 pl.
- KLEIN (S.). — Ueber die Altmann-Schrid deschen granula in Lymphocyten und Myéloblasten. *Central. f. allg. path. und. Path. anat.* 1910, vol. XXI, p. 677.

1911.

- JOCHMANN et BLÜHDORN. — Ueber akute myeloblastenleukämie. *Folia Hæmat.*, t. XII, 1911, p. 181.
- DUBREUILH (G.). — Appareil métachondrial et grains de ségrégation des leucocytes mononucléés de la lymphe et du sang, 1911. Soc. méd. des hôpitaux de Lyon, in *Lyon médical*, t. CXVI.
- Le chondriome des globules blancs mononucléés des cellules connectives cartilagineuses et osseuses. *Association des Anatomistes*, 13^e réunion, Paris, 1911.

1912.

- DÖHLE. — *Centralb. f. Bact.*, 1912, 61.
- BELAK. — *Deutsche Med. Woch.*, 1912, 38.

1913.

- ROTH (O.). — Ueber einen bemerkenswerten Blutbefund bei einem Fall von subakuter Miliartuberculose. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1913, LXXVIII, p. 75-89 (1 pl.).
- PAPPENHEIM. — *Folia Hæmat.*, 1913, 15.

1914.

- KRJUKOW (A.). — Ueber eigenartige Einschlüsse in der Leberzellen in einem Fall von Lymphocyten Leukämie. *Folia Hæmat.*, 1914, XVIII, p. 65-80 (1 planche).
- NAKASHIMA. — *Chiba Igaku Koyukai Zasshi*, 1914, n° 68, p. 350.
- HILL. — *Boston med. and surg. Journal*, 1914, 170, 21.
- KIYONO (K.). — Die vitale Karminspeicherung, Iéna, 1914.

1915.

- CHOSROJEFF (G. P.). — Myelosis aleucemica acuta micromyeloblastica. *Folia Hæmat.*, t. XX, 1^{er} oct. 1915.
- FERRATA et NEGREIROS-RINALDI. — Anemia grava a tipo pernicioso con syndrome ematica, lieve leucanemica e reperto di leucemia acuta granulocitica degli organi ematopoieti. *Folia medica*, n° 13, 1915.

1916.

MAROVICI. — *Folia Haematol.*, 1916, 20.

GRAHAM (C. S.). — *J. med. Research*, 1916 (35), 231.

1917.

ROSENTHAL (N.). — Studies on the oxydase reaction of the cells in normal and leukemic blood. *Arch. of int. Med.*, vol. XX, 1917, p. 184.

1918.

BÉTANCÉS. — La granulation azurophile. Le François, édit., Paris, 1918.

THRO (W. C.). — Some unusual blood cells in diseases of bone marrow. origin. *Journ. med. Research*, 38, 1918, p. 385.

YOSHIDA. — *Tokyo Igakkai Zasshi*, t. XXXII, 1918, p. 915.

1919.

ISHIKAWA. — Ueber den Auerkörper bei einem Falle von akuter myeloblasten Leukämie. *Mitt. an der med. Fakultät zu Tokyo*, 1919, XXII, p. 3. -Analyse in *Folia Hæmat. Zentralorgan*, 1922-1923, XXI, p. 117.

1922.

NYFELDT. — *Hospital. tid.*, 1922, 36.

SABRAZÈS (J.). — Enclaves basophiles des polynucléaires. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1922, p. 643-644.

— *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, p. 86.

WALLIN (J. E.). — *American Journal of Anatom.*, vol. XXX, p. 451, 1922.

1923.

NAEGELI (O.). — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 4^e éd., Berlin, 1923.

RICHTER. — The presence of Auer's bodies in leukemic tissues. *Arch. of int. Med.*, vol. XXXI, mai 1923, p. 677-685.

LAMBIN (Paul). — Sur une inclusion cytoplasmique annulaire des myéloblastes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 juin 1923, t. LXXXIX, p. 102.

1924.

INOUE. — *Hokuestsu Igakkai Zasshi*, vol. XXXIX, 1924, p. 238.

KATSUNUMA. — Intrazelluläre oxydation und Indophenolblausynthese, Iéna, 1924.

1926.

HITTMAIR (A.) et RITTMANN (R.). — Ueber azuroeosinophile Leukozyteneinschlüsse. Ein Beitrag zur akuten myelose mit Zelleinschlüsse. *Folia Hæmat.*, 1926, VII, n° 2.

1927.

SIMPSON (M. E.), DEMING (J. M.). — The identification of myeloblasts with vital staino. *Folia Hæmat.*, 1927, vol. XXXIV, p. 103.

PITTALUGA (G.) et DOMINGO. — Mielosis alguda aleucemia con erupos de Auer. *Rev. med. de Barcelona*, janv. 1927.

UWATOKO. — *Aichi Igakkai Zasshi*, t. XXXIV, 1927, n° 7.

NYFELDT (A.). — Vitale Leuko- und Chromocyten Studien. *Acta med. Scand.*, vol. LXXVI, fasc. 3, 1927.

1928.

SABRAZÈS (J.) et BONNEL (F.). — Inclusions cytoplasmiques d'origine nucléaire et corps d'Auer dans les myéloblastes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mars 1928, p. 949-952.

— Le sang dans la scarlatine. Enclaves basophiles des polynucléaires. Corpuscules leucocytaires d'Amato. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1928, n° 4, p. 193-203.

GHIRON. — Le malattie del sangue. Pozzi, 1928.

1929.

PARLAVECCHIO (E.). — Un caso di leucemia acuta con speciali caratteristiche ematologiche e cliniche. *Il Policlinico*, sez. med., 1929, n° 1.

LONERO (C.) et QUARANTA (L.). — Intorno ei corpi di Auer nella leucemia acuta e cronice. *Rinascenza medica*, janv. 1929.

1930.

- CRACIUNEANU (A.), CALAB. (C.) et BONCIU (O.). — Présence de corps d'Auer et aspect anormal de la substance azurophile des leucocytes. *Arch. roumaines de pathol. expér. et de microbiol.*, 30 mars 1930, p. 55-63.
- DELLA TORRE. — Corpi di Auer in un caso di leucemia mieloide. *Arch. path. e clin. medica*, vol. X, fasc. 2, 1930, p. 206-217.
- AIBARA. — Beiträge zur Kenntnis des Auerkörpers. *Nagoya Journ. med. Sc.*, 15 mars 1931, vol. V, c. 2, p. 148-164.

1932.

- CLOUGH (P. W.). — *Bull. John's Hopkins Hosp.*, 1932, p. 1148.
- HITTMAIR (A.). — Zelleinschlüsse, in Normale und pathologische Morphologie der Leukozyten des stromenden Blutes, in Handbuch der allgemeinen Hematologie, herausgegeben von Hittmair und Hirschfeld, Urban u. Schwarzenberg, édit., Berlin et Vienne, 1932, t. I, 1^{re} partie, p. 285-289.
- SYDENSTRICKER et PHINIZY. — Acute monocytic leukemia. A case with partial autopsy. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1932, p. 770-777.
- LONGO (A.). — *Bull. Soc. it. Biol. sperimentale*, 1932, vol. VII, fasc. 8.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et PETRESCO (M.). — Etude de la contraction splénique après injection d'épinéphrine. Corps d'Auer dans le sang et résultats de transfusions sanguines. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, juin 1932, p. 838-842.
- SABRAZÈS (J.). — Le globule rouge pathologique. *Traité du sang*, I, Paris, Baillière et fils, 1932, p. 145-163.
- Formes anormales des globules rouges et blancs du sang. *Ibid.*, Baillière et fils, p. 130-232.
- Les leucocytes à l'état pathologique. *Ibid.*, p. 326-352.

1933.

- BRUNO (E.). — Corpi de Auer in un caso di leucemia acuta. *Minerva medica*, 3 mars 1933, p. 342-345.
- ELOSEGUI (C.). — Cuerpos de Auer. *Medicina*, juin 1933.

1934.

GOODWINN (A. F.). — Some new observations on Auer bodies in acute myelogenous Leukemia. *Folia Hæmat.*, 1934, 54, p. 359-366.

LÉVINE (V.). — *Fol. Hæmat.*, 1934, t. LI, p. 1305.

1935.

HAWKSLEY (J. C.). — A note on the occurrence of Auer's bodies in monocytic Leukæmia. *Journ. of Path. and Bacteriology*, 40, mars 1935, p. 365-369.

SABRAZÈS (J.) et SARIC (R.). — Angines lympho-monocytaires. Aggranulocytoses. Leucémies. Leucopénies. Masson, édit., Paris, 1935, 1 vol. de 364 p., 10 fig.

